

Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Statistik und Biomathematik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. K. Überla

FRÜHWARNSYSTEME ZUR ÜBERWACHUNG VON MISSBILDUNGSINZIDENZEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian Wolter
aus
Fürth

1982 

Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Statistik und Biomathematik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. K. Überla

FRÜHWARNSYSTEME ZUR ÜBERWACHUNG VON MISSBILDUNGSINZIDENZEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian Wolter

aus
Fürth

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H.K. Selbmann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Überla Prof. Dr. E. Weissenbacher
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	-
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	04.02.1988

Herrn Professor Dr. H.K. Selbmann danke ich für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und die vielen wertvollen Anregungen in unseren Gesprächen. Ich erfuhr durch Herrn Prof.Dr. Selbmann und diese Arbeit eine große Erweiterung meines Wissens und wurde in meinen beruflichen Plänen bestärkt.

Für seine Bereitschaft auftretende Probleme mit mir zu diskutieren, danke ich Herrn Hans Günter Wagner.

Meiner Mutter danke ich für ihre Geduld bei der Erstellung und Reinschrift des Manuskriptes.

Inhaltsverzeichnis

1	Problemstellung	1
2	Methodische Grundlagen der Überwachung von Mißbildungsraten	2
2.1	Die Klassifizierung von Mißbildungen	2
2.2	Regelmäßige und räumlich differenzierende Überwachung	3
2.3	Der Poissonsche Prozeß als Ausgangsmodell	3
2.4	Abweichungen vom Basismodell	5
3	Frühwarnverfahren	7
3.1	Die Shewhart-Methode	9
3.2	Die Gruppentechnik (Sets technique)	11
3.3	Das Cuscore-Verfahren	17
3.4	Die Cusum-Technik	23
3.5	Fast Initial Response Überwachung (FIR-Pläne)	31
3.6	Kombinierte Frühwarnverfahren	32
3.6.1	Shewhart-Gruppentechnik	33
3.6.2	Shewhart-Cuscore	35
3.7	Zweiseitige Überwachungspläne	36
3.7.1	Shewhart-Methode	38
3.7.2	Gruppentechnik	39
3.7.3	Cusum-Technik	40
3.7.4	Cuscore-Verfahren	41
3.8	Eigenschaften der Frühwarnverfahren	42
3.8.1	Shewhart-Methode	42
3.8.2	Weiterentwickelte Frühwarntechniken	45
3.8.3	Markov-Ketten mit absorbierender Alarm- grenze	47

4	Vergleich von Cuscore-Verfahren und Gruppenteknik	51
4.1	ARLs bei sprunghaftem Inzidenzanstieg	53
4.2	ARLs bei log-linearem Inzidenzanstieg	57
4.3	Perzentilen der RL-Verteilung bei log-linearem Inzidenzanstieg	61
5	Diskussion	65
5.1	Diskussion der Methodik	65
5.2	Diskussion der Ergebnisse	67
5.3	Empfehlungen für die Implementierung von Frühwarnsystemen	70
5.4	Möglichkeiten und Grenzen von Früh- warnsystemen	72
6	Zusammenfassung	74
7	Literaturverzeichnis	75
8	Programme	86

1 Problemstellung

Seit der Contergan-Katastrophe mit rund 6000 schwer mißgebildeten Neugeborenen, entwickelten zahlreiche Länder Mißbildungsregister zur Überwachung von Fehlbildungsraten [48,53].

Die Notwendigkeit internationaler Zusammenarbeit wurde von den Leitern dieser Programme erkannt und im Rahmen des International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems sowie des Eurocat (European Registration of Congenital Abnormalities and Twins) verwirklicht [32,40].

Wesentliche Voraussetzung für die Inbetriebnahme eines Monitoring Systems ist die Kenntnis der Basishäufigkeiten einzelner Mißbildungskategorien. Ausgehend von diesen Basishäufigkeiten werden Inzidenzänderungen schnell erkannt. Dies ermöglicht es, durch frühzeitige Ursachenforschung die Zunahme bestimmter Fehlbildungstypen einzudämmen, lange bevor das Ausmaß der Contergan-Katastrophe erreicht wird.

Die dazu notwendige laufende Registrierung aller Mißbildungen in einem überregional aufgebauten Mißbildungsregister ist bisher in der Bundesrepublik Deutschland nicht gegeben.

Hasford und Selbmann [29] analysierten die Erfahrungen, die im Ausland mit Mißbildungsregistern gesammelt wurden, um sie für die Errichtung eines solchen Registers in der Bundesrepublik nutzbar zu machen.

In diesem Zusammenhang soll die vorliegende Arbeit klären, welche Frühwarnverfahren bis jetzt im Rahmen bestehender Mißbildungsregister angewandt wurden und ob neu entwickelte Methoden eventuell eine effizientere Erfassung von Inzidenzänderungen ermöglichen.

2 Methodische Grundlagen der Überwachung von Mißbildungsraten

Für die Häufigkeit von Fehlbildungen werden entsprechend unterschiedlichen Begriffsdefinitionen, Diagnoseverfahren und Diagnosezeiträumen differierende Werte angegeben.

Grobstrukturelle Mißbildungen werden bei etwa 3% aller Geburten beobachtet [34, 51, 66]. Würde man funktionelle Schäden miterfassen, käme man auf Raten über 10% [4, 51].

Gegenwärtig lassen sich nur grobe Abnormitäten zuverlässig erfassen, so daß mit Sicherheit mehr Schäden auftreten als mit einem einfachen Erfassungssystem dokumentiert werden können.

Mißbildungsregister sollen nicht nur eine frühzeitige Meldung von Inzidenzänderungen gewährleisten (Frühwarnsystem), sondern auch die Suche nach deren Ursachen unterstützen (Kausalanalyse).

Daraus ergeben sich methodische und infrastrukturelle Anforderungen, die beim Aufbau eines Mißbildungsregisters zu berücksichtigen sind [29, 53].

Für die Frühwarnfunktion sind insbesondere folgende Aspekte wichtig:

2.1 Die Klassifizierung von Mißbildungen

Im Falle einer Mißbildungsepidemie ist nicht mit gleichmäßiger Zunahme aller, sondern vorzugsweise eines einzigen oder weniger Mißbildungstypen zu rechnen. Dies belegt die Thalidomid-Embryopathie, die sich als Dysmelie-Syndrom manifestierte, bei dem charakteristische Extremitätenmißbildungen, teilweise kombiniert mit Fehlbildungen innerer Organe, auftraten [65].

Würde lediglich die Gesamtinzidenz registriert, so bliebe die Zunahme eines einzigen Mißbildungstyps durch die statistischen Schwankungen der Gesamtinzidenz wesentlich länger unentdeckt als bei Überwachung der einzelnen Fehlbildungsarten [34]. Entscheidend für die Frühwarnfunktion ist daher nicht die Kontrolle der Gesamtzahl, sondern die Überwachung der Häufigkeiten der einzelnen Mißbildungstypen.

2.2. Regelmäßige und räumlich differenzierende Überwachung

Frühzeitiges Erkennen von Inzidenzänderungen setzt regelmäßige Inzidenzkontrollen voraus. Die einzelne Fehlbildungsrate sollte entweder nach jeder gleichartigen Fehlbildung oder aber in monatlichen, mindestens jedoch vierteljährlichen Abständen überprüft werden [17, 53] .

Jährliche Kontrollen sind unzureichend, da unter epidemischen Bedingungen im Verlauf eines Jahres erhebliche Zahlen zusätzlicher Mißbildungsgeburten auftreten können [34] . Außerdem ist es sinnvoll Mißbildungsraten nicht nur landesweit sondern auch regional und eventuell lokal, zu überwachen [29] . Dadurch erfaßt man erstens bereits bestehende regionale Inzidenzunterschiede und ist zweitens fähig regional begrenzte Inzidenzänderungen wahrzunehmen, die andernfalls durch die statistischen Schwankungen landesweiter Raten lange verborgen bleiben.

2.3 Der Poissonsche Prozeß als Ausgangsmodell

Bei einer Gesamtinzidenz von etwa 3% führt das fehlbildungsspezifische Monitoring zu Einzelhäufigkeiten,

die deutlich unter 1% liegen [32] .

Die Geburt eines Kindes mit einer spezifischen Mißbildung ist somit ein relativ seltenes Ereignis. Interpretiert man die im Überwachungsgebiet auftretenden Geburten als eine Folge von Bernoulli-Experimenten mit gleichem Risiko, so entspricht das individuelle Mißbildungsrisiko der jeweiligen Mißbildungshäufigkeit.

Anstelle des Bernoulli-Prozesses kann im Falle seltener Ereignisse der rechnerisch einfacher zu handhabende Poissonsche Prozeß angenommen werden [20] . Der Poissonsche Prozeß ist charakterisiert durch den Parameter λ , die Fallzahl pro Zeiteinheit.

Bei zeitlich konstantem λ werden die Zeitintervalle zwischen aufeinanderfolgenden Mißbildungsgeburten, als Realisationen einer Folge unabhängiger exponentialverteilter Zufallsgrößen $T_1, T_2, \dots$ betrachtet. Dabei ist für jedes T der Erwartungswert $E(T)$ und die Varianz $Var(T)$ gleich groß, ebenso $W(T < t)$, die Wahrscheinlichkeit dafür, daß ein beobachtetes Intervall kürzer als eine vorgegebene Zeitspanne t ist:

$$E(T) = 1 / \lambda \quad (1)$$

$$Var(T) = 1 / \lambda^2 \quad (2)$$

$$W(T < t) = 1 - \exp(-\lambda t) \quad (3)$$

Basiert das Monitoring System nicht auf einem reinen Fallregister, sondern werden alle Geburten im Überwachungsraum registriert, so können die Intervalle auch als Anzahl der nicht betroffenen Geburten zwischen spezifischen Fehlbildungsgeburten, erfaßt werden. Dieses Vorgehen empfiehlt sich besonders, wenn im Rahmen kleiner überschaubarer Krankenhauseinheiten mit

schwankenden Entbindungszahlen überwacht wird. Streng genommen sind die Intervalle dann geometrisch verteilt. Unter den Bedingungen seltener Ereignisse können sie jedoch als annähernd exponentialverteilt angesehen werden [13, 15] .

In einem vorgegebenen Zeitraum t sind λt Fehlbildungsgeburten zu erwarten. Unter stationären Bedingungen werden die Fallzahlen X in aufeinanderfolgenden Zeiträumen gleicher Dauer t (z.B. Monate) als Realisationen einer Folge unabhängiger Poissonverteilter Zufallsgrößen $X_1, X_2, \dots$ betrachtet, wobei

$$E(X) = \lambda t \quad (4)$$

$$\text{Var}(X) = \lambda t \quad (5)$$

$$W(X > x) = 1 - \sum_{i=0}^x \exp(-\lambda t) (\lambda t)^i / i! \quad (6)$$

Vor Implementierung eines Frühwarnsystems auf Grund obiger Annahmen, muß geprüft werden, ob sich die erhobenen Daten tatsächlich mit einem Poissonschen Prozeß vereinbaren lassen.

2.4 Abweichungen vom Basismodell

Für viele Fehlbildungen wird multifaktorielle Genese [27] angenommen. Selbst unter Normalbedingungen weist der Einfluß der einzelnen teratogenen Faktoren vermutlich beträchtliche individuelle, regionale, lokale und möglicherweise auch zeitliche Schwankungen auf [1, 28, 61] Diese Überlegungen lassen nicht auf ein einheitliches Mißbildungsrisiko schließen (vergl. 2.3)

Vor Inbetriebnahme eines Frühwarnsystems müssen deshalb die Daten einer mehrjährigen Erhebungsphase mittels Zeitreihenanalyse [69] bzw. Clusteranalyse [16, 46, 37, 70] untersucht werden.

Trends, die bereits in den Basisdaten vorhanden sind, müssen erkannt werden. Mögliche saisonale bzw. zyklische Inzidenzschwankungen können eventuell mit Hilfe von Indexzahlen bereinigt werden.

Sind die Daten auch nach Ausschaltung periodischer Veränderungen nicht mit einem Poissonschen Prozeß vereinbar, muß nach Verteilungsfunktionen gesucht werden, die sich den Beobachtungsdaten besser anpassen [31, 73]. Bei der Überwachung monatlicher Fallzahlen dient zur schnellen Orientierung das Verhältnis $D = s^2 / \bar{x}$ zwischen Varianz und Mittelwert der beobachteten Fallzahlen [38, 64].

Aus (4) und (5) erhält man für die Poisson-Verteilung $D = 1$.

Für $9/10 \leq D \leq 10/9$ ist eine Poisson-Verteilung anzunehmen, während $D < 9/10$ mehr für eine positive Binomialverteilung, $D > 10/9$ mehr für eine negative Binomialverteilung spricht. Liegt der Mittelwert der beobachteten Fallzahlen über 10, so ist eine Approximation durch die Normalverteilung zu erwägen [64].

Zur Überwachung von Intervallen zwischen Fehlbildungsgeburten, kommen als Alternativen zur Exponentialverteilung in erster Linie Lognormalverteilung und Gammaverteilung in Betracht.

Nach erfolgter Anpassung ersetzen die entsprechenden kumulativen Verteilungsfunktionen Gleichung (3) bzw.. (6). Anpassungsverfahren und weitere in Frage kommende Verteilungen behandeln Johnson/Kotz [33] und Lee [41].



3 Frühwarnverfahren

Frühwarnverfahren wurden ursprünglich für die industrielle Qualitätskontrolle entwickelt. Einen guten Überblick über die sogenannten Kontrollkartenverfahren geben Page [55], Roberts [60] und Waldmann [72]. Beim Mißbildungsmonitoring werden entweder die in festen Zeitspannen auftretenden Fallzahlen X oder die Intervalle T zwischen aufeinanderfolgenden Fehlbildungsburten überwacht [9, 15, 18, 23].

Mathematisch ausgedrückt dienen Frühwarnverfahren dazu eine Änderung der Verteilung nacheinander beobachteter unabhängiger Zufallsgrößen $X_1, X_2, \dots$ bzw. $T_1, T_2, \dots$ möglichst schnell zu entdecken (vergl. 2.3).

Nach Beobachtung jedes X bzw. T wird überprüft ob die Mißbildungsrate λ noch der Basisrate λ_0 ($\lambda = \lambda_0$) entspricht oder nicht ($\lambda \neq \lambda_0$).

Zur Beurteilung der Frage ob eine Änderung der Mißbildungsrate vorliegt, kann man pro Analyse entweder eine feste Anzahl n ($n = 1, 2, \dots$) zurückliegender Beobachtungen (X bzw. T) berücksichtigen, oder auf alle Beobachtungen seit Beginn der Überwachung bzw. seit dem letzten Alarm zurückgreifen. Letztere Methode wird als sequentielles Verfahren bezeichnet [2].

Anstelle der Einzelbeobachtungen X bzw. T können gleitende arithmetische Mittel [23, 26, 60], gleitende geometrische Mittel [58, 59, 60] sowie gewichtete Summen [39] herangezogen werden.

Entscheidend für die Frühwarnfunktion ist die Schnelligkeit mit der ein Verfahren, bei vorgegebener Durchschnittslaufzeit zwischen Fehlalarmen ($\lambda = \lambda_0$), steigende Mißbildungsraten ($\lambda = \lambda_1 > \lambda_0$) meldet.

Die "Average Run Length" (ARL) gibt an, wieviele Beobachtungen X bzw. T durchschnittlich bis zur Meldung

eines Alarms gemacht werden.

ARL_0 repräsentiert die durchschnittliche Analysenzahl zwischen Fehlalarmen ($\lambda = \lambda_0$).

ARL_g ist die durchschnittliche Analysenzahl zwischen Alarmen bei g -facher Mißbildungsrate.

ARL_1 steht für die durchschnittliche Analysenzahl zwischen Beginn und Entdeckung eines echten Inzidenzanstiegs. ($\lambda = \lambda_1 > \lambda_0$)

Die Implementierung eines Frühwarnverfahrens erfordert die Bestimmung seiner Parameter, ausgehend von vorgegebenem ARL_0 . Wünschenswert sind möglichst wenige Fehlalarme, das heißt großes ARL_0 . Andererseits ist zu beachten, daß aus der allgemeinen Testtheorie [64] für große ARL_0 auch relativ große ARL_1 resultieren. Unterschiedliche Frühwarnmethoden können bei gleichem ARL_0 auf Grund ihrer ARL_1 bzw. ARL_g für vorgegebene λ_1 verglichen werden.

Das beste Verfahren zeichnet sich durch die niedrigsten Quotienten ARL_1/ARL_0 bzw. ARL_g/ARL_0 aus. Insbesondere für Methoden, die mit gleitenden Mitteln oder gewichteten Summen arbeiten, sind keine einfachen expliziten ARL-Formeln bekannt.

Die folgende Betrachtung beschränkt sich auf Verfahren, deren ARLs mit Hilfe des Markov-Ketten-Ansatzes [6, 12, 20, 42] auf einfache Weise ermittelt werden können.

3.1 Die Shewhart - Methode

Die Shewhart-Methode [68] ist die älteste und einfachste Technik der industriellen Qualitätskontrolle. Bereits 1964 wurde vorgeschlagen mit ihr auch Mißbildungsinzidenzen zu überwachen [47] .

Einzigster Parameter der Shewhart-Methode ist der Referenzwert K .

Eine erhöhte Mißbildungsrate ($\lambda = \lambda_1 > \lambda_0$) wird angenommen (Alarm), wenn das letzte beobachtete Intervall T kürzer als der vorgegebene Referenzwert $K(T)$ ist bzw. wenn die aktuelle (monatliche) Fallzahl X den Referenzwert $K(X)$ überschreitet. Bei der Überwachung von Intervallen wird der Referenzwert zweckmäßigerweise als k -faches des Erwartungswertes unter Normalbedingungen definiert [18] :

$$K(T) = k E(T) = k / \lambda_0 \quad (7)$$

Unter Annahme eines Poissonschen Prozesses werden die Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Fehlbildungsgeburten als Folge unabhängiger exponentialverteilter Zufallsgrößen $T_1, T_2, \dots$ aufgefaßt. Diese Zufallsgrößen sind unter Normalbedingungen gleich verteilt mit Parameter λ_0 . Daraus ergibt sich mit (3) und (7) folgende Wahrscheinlichkeit p für ein "kurzes Intervall":

$$p = W(T < K(T)) = 1 - \exp(-k) \quad (8)$$

Die Wahrscheinlichkeit $q=(1-p)$ für ein "langes Intervall" beträgt demnach:

$$q = W(T \geq K(T)) = \exp(-k) \quad (9)$$

Erhöht sich unter epidemischen Bedingungen die Mißbildungsrate auf das δ -fache ($\lambda = \lambda_1 = \delta \lambda_0$) so erhält man:

$$E(T) = 1 / \lambda_1 \quad (10)$$

$$p = 1 - \exp(-k \delta) \quad (11)$$

$$q = \exp(-k \delta) \quad (12)$$

ARL entspricht hier der Zahl der Fehlbildungsgeburten, die durchschnittlich bis zum Auftreten eines kurzen Intervalls beobachtet werden.

Somit

$$ARL = 1 / p \quad (13)$$

$$p = 1 - \exp(-k) \quad \text{falls } \lambda = \lambda_0 \quad (14)$$

$$p = 1 - \exp(-k \delta) \quad \text{falls } \lambda = \lambda_1 \quad (15)$$

Überwacht man stattdessen monatliche Fallzahlen ($t = 1$ Monat), so gibt ARL die durchschnittliche Zahl der Monate bis zum Alarm an, wobei

$$p = \begin{cases} 1 - \sum_{i=0}^{K(x)} \exp(-\lambda_0 t) (\lambda_0 t)^i / i! & \text{falls } \lambda = \lambda_0 \\ 1 - \sum_{i=0}^{K(x)} \exp(-\lambda_1 t) (\lambda_1 t)^i / i! & \text{falls } \lambda = \lambda_1 \end{cases} \quad (16)$$

$$p = \begin{cases} 1 - \sum_{i=0}^{K(x)} \exp(-\lambda_0 t) (\lambda_0 t)^i / i! & \text{falls } \lambda = \lambda_0 \\ 1 - \sum_{i=0}^{K(x)} \exp(-\lambda_1 t) (\lambda_1 t)^i / i! & \text{falls } \lambda = \lambda_1 \end{cases} \quad (17)$$

Die Shewhart - Technik berücksichtigt nur die aktuelle monatliche Fallzahl bzw. das zuletzt beobachtete Intervall. Sprungartige Zunahmen der Inzidenz auf ein Vielfaches der Normalinzidenz werden daher sehr schnell

erkannt, wenn ARL_0 klein ist. Zur schnellen Erfassung kleiner Inzidenzanstiege müssen jedoch auch weiter zurückliegende Beobachtungen herangezogen werden. Im folgenden werden weiterentwickelte Frühwarnverfahren am Beispiel der Überwachung von Zeitintervallen zwischen aufeinanderfolgenden Fehlbildungsgeburten behandelt. Alle derart hergeleiteten Formeln können auf die Überwachung monatlicher bzw. vierteljährlicher Fallzahlen angewandt werden, indem die Gleichungen (14 / 15) durch die Gleichungen (16 / 17) ersetzt werden.

3.2 Die Gruppentechnik (Sets Technique)

Die Gruppentechnik (Sets Technique) wurde 1978 von R. Chen [13] zur Überwachung von Mißbildungsraten vorgeschlagen. Pro Analyse werden die letzten n Intervalle berücksichtigt. Eine Zunahme der Mißbildungsrate wird angenommen, wenn alle n Intervalle unter dem Referenzwert liegen. Sieht man die Zeitintervalle zwischen aufeinanderfolgenden Fehlbildungsgeburten als Realisationen unabhängiger Zufallsgrößen $T_1, T_2, \dots$ an, so läßt sich dieses Frühwarnverfahren durch eine diskrete Markov-Kette [20, 42] mit $(n+1)$ möglichen Zuständen i ($i = 0, 1, \dots, n$) beschreiben.

Algorithmisch formuliert, verfährt man folgendermaßen:

```
BEGIN    i = 0

nach jeder Fehlbildungsgeburt:                (18)

IF T < K THEN i = i + 1 ELSE i = 0

IF i = n THEN (Alarm; i = 0)
```

Für $n = 1$ entspricht dieses Verfahren der Shewhart-Methode.
Für $n = 5$ erhält man damit folgende Übergangsmatrix P:

P =

$i \backslash j$	0	1	2	3	4	5
0	q	p	0	0	0	0
1	q	0	p	0	0	0
2	q	0	0	p	0	0
3	q	0	0	0	p	0
4	q	0	0	0	0	p
5	q	p	0	0	0	0

Die Matrix P hat $(n + 1)$ Zeilen und dieselbe Anzahl Spalten. Das j -te Element ($j = 0, \dots, n$) in Zeile i ($i = 0, \dots, n$) gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, daß das System bei der nächsten Analyse vom Zustand i in den Zustand j übergeht. Unter stationären Bedingungen (λ konstant) entsprechen die relativen Häufigkeiten der möglichen Zustände auf lange Sicht den $(n + 1)$ Elementen f_i des Vektors f , für den gilt:

$$f \cdot P = f \quad (19)$$

$$f_0 + f_1 + \dots + f_n = 1 \quad (20)$$

Der Vektor f , dessen Komponenten f_i die stationäre Verteilung des Systems repräsentieren wird als Wahrscheinlichkeits-Fixvektor bezeichnet.

Die Folge der Potenzen $P^1, P^2, P^3, \dots$ von P konvergiert gegen die Matrix F, deren Zeilen gleich dem Fixvektor f

sind. Unabhängig vom Ausgangszustand i ($0 \leq i \leq n$) erhält man langfristig die gleiche stationäre Verteilung [42] .

Für $n = 5$ ergibt sich aus (19) folgendes lineares Gleichungssystem:

$$\langle 0 \rangle \quad q(f_0 + f_1 + \dots + f_5) = f_0$$

$$\langle 1 \rangle \quad p(f_0 + f_5) = f_1$$

$$\langle 2 \rangle \quad pf_1 = f_2$$

$$\langle 3 \rangle \quad pf_2 = f_3$$

$$\langle 4 \rangle \quad pf_3 = f_4$$

$$\langle 5 \rangle \quad pf_4 = f_5$$

Wegen (20) erhält man für $\langle 0 \rangle$:

$$f_0 = q = (1 - p)$$

Gleichung $\langle 2 \rangle$ bis $\langle 5 \rangle$ liefern:

$$f_1 = f_5 / p^4$$

In $\langle 1 \rangle$ eingesetzt und nach f_5 aufgelöst:

$$f_5 = p^5(1 - p) / (1 - p^5)$$

Die relative Häufigkeit des Alarmzustandes ist durch f_5 gegeben. Für $M(0)$, die zu erwartende Zahl an Analysen bzw. Mißbildungsgeburten bis zum Alarm, ausgehend vom Zustand 0, erhält man daher:

$$M(0) = 1/f_5 = (1-p^5)/(p^5(1-p))$$

Verallgemeinert für $n \in \mathbb{N}$ resultiert als ARL:

$$ARL = (1-p^n)/(p^n(1-p)) \quad (21)$$

$$\begin{array}{ll} \text{wobei: } p = 1-\exp(-k) & \text{falls } \lambda = \lambda_0 \\ p = 1-\exp(-k \delta') & \text{falls } \lambda = \delta' \lambda_0 \end{array}$$

Falls $p = 0.5$ ($k = 0.69315$), kann man vereinfacht schreiben:

$$ARL = 2^{n+1} - 2$$

Gleichung (21) wurde von Kenett und Pollak [35] aus Walds [71] Ergebnissen hergeleitet. Chen tabellierte 1986 mit Hilfe dieser Formel erstmals korrekte Parameter k & n für vorgegebene ARL_0 [18] .

Dazu benutzte sie folgende Bestimmungsregel:

Bei gegebenem ARL_0 ermittelt man für steigende n ($n = 1, 2, \dots$) die jeweiligen k . Unter epidemischen Bedingungen ($\lambda = \lambda_1 = \delta' \lambda_0$) erhält man $p(n)$, die Wahrscheinlichkeit dafür, daß n aufeinanderfolgende Intervalle unter dem Referenzwert liegen, aus

$$p(n) = (1-\exp(-k \delta'))^n \quad (22)$$

Wird $p(n) = 0.95$ gesetzt, so ergibt sich nach g^* aufgelöst:

$$g^*(n) = -\ln(1-0.95^{1/n})/k(n) \quad (23)$$

Tabelliert wird für vorgegebenes ARL_0 das Paar $(k \text{ \& } n)$, welches bei kleinstem n die Ungleichung

$$g^*(n) - g^*(n+1) < 1.0 \quad (24)$$

erfüllt.

Erhöht man bei vorgebenem ARL_0 den Parameter n , so muß zur Einhaltung von ARL_0 auch k größer werden. Damit steigt die Empfindlichkeit des Verfahrens für kleine, lange andauernde Inzidenzerhöhungen. Umgekehrt werden bei kleinem $(k \text{ \& } n)$ kurzzeitig erhöhte Mißbildungsraten zuverlässiger entdeckt.

Der Markov-Ketten-Ansatz ermöglicht darüber hinaus eine genauere Analyse der Frühwarnverfahren.

Maßgeblich beeinflußt werden die Eigenschaften der Gruppentechnik von der Stationären Verteilung. f_i ergibt sich für beliebiges $n \in \mathbb{N}$ aus dem entsprechenden linearen Gleichungssystem:

$$f_i = \begin{cases} (1-p) & i = 0 \\ p^i(1-p)/(1-p^n) & 0 < i \leq n \end{cases} \quad (25)$$

Befindet sich das Frühwarnsystem unter stationären Bedingungen (λ konstant) im Zustand 0, so läßt sich die zu erwartende Analysenzahl (Fallzahl) $M(0)$ bis zum Alarm mit oberer ARL-Formel (21) berechnen. Da

das System nach jedem Alarm in den Zustand 0 zurückversetzt wird, gilt dasselbe für den Zustand n.

Für jeden anderen Ausgangszustand i ($i = 1, \dots, (n-1)$) muß die bis zum nächsten Alarm durchschnittlich auftretende Analysenzahl $M(i)$ mit folgender allgemeiner Formel ermittelt werden:

$$M(i) = (1-p^{n-1})/(p^n(1-p)) \quad (26)$$

Diese Formel resultiert aus einer variablen Übergangsmatrix $P(i)$ in der Zeile n, der zum jeweiligen Ausgangszustand gehörigen Zeile i ($0 \leq i < n$) entspricht. Steigt die Mißbildungsrate sprunghaft auf das $\mathcal{J}$ -fache ($\lambda = \lambda_1 = \mathcal{J} \lambda_0$) während sich das System im Zustand 0 befindet, so entspricht die durchschnittliche Analysenzahl (Fallzahl) zwischen Auftreten und Entdeckung des Inzidenzanstiegs, dem ARL unter epidemischen Bedingungen ($ARL_{\mathcal{J}}$).

Vergleiche zwischen Frühwarnverfahren basieren gewöhnlich auf dieser Annahme [35, 44, 45, 49, 50]. Tatsächlich ist es jedoch in der Regel unbekannt, ob und wann sich die Mißbildungsrate ändert. Die Wahrscheinlichkeit, daß sich das Frühwarnsystem zu Beginn einer Inzidenzänderung in einem bestimmten Zustand i befindet, ist durch das entsprechende f_1 gegeben. Deshalb muß ARL_1 , die durchschnittliche Analysenzahl zwischen Beginn und Entdeckung der Inzidenzänderung folgendermaßen berechnet werden:

$$ARL_1 = M(0)f_n + \sum_{i=0}^{n-1} M(i)f_1 \quad (27)$$

Beachte: f_1 wird ermittelt für $\lambda = \lambda_0$

$M(1)$ wird ermittelt für $\lambda = g \lambda_0$

Der erste Summand steht für den Fall, daß unmittelbar vor dem Inzidenzanstieg ein Fehlalarm auftritt.

3.3 Das Cuscore - Verfahren

Cumulative-Score-Techniken (Cuscore) wurden 1980 von Munford [49] als Alternative zur aufwendigeren Cumulative-Sum-Methode (Cusum/siehe 3.4) vorgeschlagen. Zur Überwachung von Mißbildungsraten wurde dieses sequentielle Verfahren noch nicht eingesetzt. Im Gegensatz zur Gruppentechnik berücksichtigt das Cuscore-Verfahren bei der Beurteilung der Fehlbildungsrate pro Analyse nicht nur die jeweils n letzten Beobachtungen, sondern alle seit dem letzten Alarm. Dazu muß das Vorgehen gegenüber der Gruppentechnik nur geringfügig modifiziert werden: Nach Auftreten eines langen Intervalls ($T \geq K$) wird der aktuelle Status i (= cumulative score) lediglich um 1 vermindert. Negative Scores sind nicht erlaubt. Damit erhält man für das Cuscore-Verfahren folgenden Algorithmus:

```

BEGIN      i = 0
nach jeder Fehlbildungsgeburt:                (28)
IF  T < K  THEN  i = i+1  ELSE  i = i-1
IF  i = -1  THEN  i = 0
IF  i = n   THEN  (Alarm; i = 0)

```

Eine Variante dieser Technik ersetzt die "reflektierende Grenze" bei -1 durch eine "hochelastische Grenze" bei -n [49] ; das System wird hier erst nach Erreichen von $i = -n$ in den Ausgangszustand 0 zurückversetzt.

Wie die Gruppentechnik ist auch das hier behandelte Cuscore-Verfahren für $n = 1$ mit der Shewhart-Methode identisch.

Die Übergangsmatrix für $n = 5$:

$P =$

$i \backslash j$	0	1	2	3	4	5
0	q	p	0	0	0	0
1	q	0	p	0	0	0
2	0	q	0	p	0	0
3	0	0	q	0	p	0
4	0	0	0	q	0	p
5	q	p	0	0	0	0

Stationäre Verteilung und ARL-Formeln des Cuscore-

Verfahrens erhält man analog zur Gruppentechnik aus dem entsprechenden linearen Gleichungssystem. Munford [49] leitete für ARLs unter stationären Bedingungen folgende Formel her:

$$ARL = \begin{cases} n(n+1)/2p & p = 0.5 \\ n/(p-q) - q(1-(q/p)^n)/(p-q)^2 & p \neq 0.5 \end{cases} \quad (29)$$

Wiederum ermöglicht die Berücksichtigung der stationären Verteilung eine genauere Beschreibung des Frühwarnverfahrens. Für alle $n > 3$:

$$f_i = \begin{cases} f_n & = 1/ARL \\ f_{n-1} & = f_n/p \\ f_{n-2} & = f_{n-1}/p \\ f_i & = (f_{i+1} - qf_{i+2})/p \quad 0 < i < (n-2) \\ f_0 & = (f_1 + f_n)q/p \end{cases} \quad (30)$$

Die zu erwartende Fallzahl $M(i)$ bis zum Alarm, bei gegebenem Ausgangszustand i :

$$M(i) = \begin{cases} (n-1)(n+1-i)/2p & p = 0.5 \\ (n-1)/(p-q) - q((q/p)^i - (q/p)^n)/(p-q)^2 & p \neq 0.5 \end{cases} \quad (31)$$

Mit (30) und (31) können die zur Entdeckung einer Mißbildungs-epidemie notwendigen Analysenzahlen (ARL_i) nach Formel (27) berechnet werden.

Tabelle 1 soll die Implementierung der Cuscore-Technik erleichtern. Für gegebene ARL_0 sind dort entsprechende Parameter k & n tabelliert.

Die ARL_i und das jeweilige n wurden von Chen [18] übernommen, während die zugehörigen k -Werte mit Formel (29) ermittelt wurden.

Wie die Gruppentechnik erfaßt auch das Cuscore-Verfahren langdauernde geringe Inzidenzanstiege bei großem k & n schneller.

Durch Anwendung von Chens Parameterbestimmungsmethode (siehe 3.2) erhält man eventuell geeignetere Werte k & n für das Cuscore-Verfahren. Die hier präsentierte Tabelle ermöglicht jedoch einen besonders aussagekräftigen Vergleich zwischen Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik bei gleichem ARL_0 und n (siehe 4).

Implementierung des Cuscore - Verfahrens:

Zuerst ist festzulegen wie groß die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Fehlalarmen (Alarm, obwohl $\lambda = \lambda_0$) sein soll.

Überwacht man die Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Fehlbildungsgeburten, so wird als nächstes die unter Normalbedingungen ($\lambda = \lambda_0$) zu erwartende Fallzahl

Tabelle 1 ARL_0 und die Parameter k & n des Cuscore-Verfahrens

ARL_0	n	k	ARL_0	n	k	ARL_0	n	k	ARL_0	n	k
8	4	1.2279	42	5	0.6122	76	6	0.5806	150	6	0.4901
10	4	1.0327	44	5	0.6025	78	6	0.5766	160	7	0.5378
12	4	0.9151	46	5	0.5934	80	6	0.5727	170	7	0.5311
14	4	0.8349	48	5	0.5850	82	6	0.5689	180	7	0.5250
16	4	0.7758	50	5	0.5772	84	6	0.5653	190	7	0.5193
18	4	0.7300	52	5	0.5698	86	6	0.5619	200	7	0.5140
20	5	0.8261	54	5	0.5629	88	6	0.5585	250	7	0.4921
22	5	0.7901	56	6	0.6332	90	6	0.5552	300	7	0.4754
24	5	0.7601	58	6	0.6266	92	6	0.5521	350	7	0.4621
26	5	0.7346	60	6	0.6204	94	6	0.5491	400	7	0.4511
28	5	0.7125	62	6	0.6146	96	6	0.5461	450	8	0.4855
30	5	0.6931	64	6	0.6090	98	6	0.5433	500	8	0.4775
32	5	0.6760	66	6	0.6037	100	6	0.5405	550	8	0.4704
34	5	0.6606	68	6	0.5987	110	6	0.5278	600	8	0.4642
36	5	0.6468	70	6	0.5939	120	6	0.5167	650	8	0.4585
38	5	0.6342	72	6	0.5893	130	6	0.5069	700	8	0.4534
40	5	0.6228	74	6	0.5849	140	6	0.4981	750	8	0.4487

in dieser Zeitspanne bestimmt. Diese Fallzahl entspricht ARL_0 . Die zugehörigen Parameter k & n aus Tabelle 1 werden zum Betrieb des Frühwarnsystems nach Algorithmus (28) herangezogen.

Für tabellarisch nicht erfaßte ARLs werden die n benachbarter tabellierter ARLs zur Bestimmung des zugehörigen Referenzwertes mittels (29) verwendet.

Beispiel 1: Die beobachtete Rate einer Mißbildung betrage 4 Fälle pro Jahr. Ein Cuscore-Überwachungsplan soll so implementiert werden, daß bei "normaler" Mißbildungsrate im Mittel lediglich alle 20 Jahre ein Fehlalarm ausgelöst wird. D.h. nur bei durchschnittlich jedem 80. Fall soll auf Grund der beobachteten Intervalle ein Fehlalarm auftreten. Für $ARL_0 = 80$ liest man aus Tabelle 1 die Parameter $n=6/k=0.5727$ ab. Der Erwartungswert $E(T)$ beträgt $12/4=3$ Monate, der Referenzwert $K(T)$ somit 1.72 Monate.

Tabelle 1 erleichtert die Implementierung von Cuscore-Überwachungsplänen selbst dann, wenn die zugrundeliegende Verteilung nicht die Exponentialverteilung ist. Nach Ermittlung von ARL_0 liest man die zugehörigen Parameter k & n ab. Die Wahrscheinlichkeit p für ein kurzes Intervall ($T < K(T)$) bzw. für eine große Fallzahl ($X > K(x)$) wird mit $p = 1 - \exp(-k)$ berechnet. Der Referenzwert ist durch das p -Quantil bzw. das $(1-p)$ -Quantil der zugrundeliegenden Verteilung gegeben.

Beispiel 2: Eine Mißbildung mit einer Häufigkeit von 4 Fällen pro Jahr soll auf der Basis vierteljährlicher Fallzahlen überwacht werden. Die mittlere Zeitspanne zwischen Fehlalarmen soll 20 Jahre betragen, d.h. bei normaler Rate wird durchschnittlich nur nach jeder 80. Analyse auf Grund der vierteljährlich beobachte-

ten Fallzahlen Alarm ausgelöst. Wie in Beispiel 1 erhält man somit: $ARL_0 = 80/n = 6/k = 0.5727$.

Mit (14) resultiert: $p = 0.4360$

Unter Annahme eines Poissonschen Prozesses werden die vierteljährlichen Fallzahlen als Poisson-verteilte Zufallsgrößen mit dem Erwartungswert $E(X) = 1$ betrachtet. Wegen der diskreten Natur der Poisson-Verteilung kann jedoch der Wert $p = 0.4360$ nicht angenommen werden. Stattdessen muß man auf benachbarte Quantile der kumulativen Verteilungsfunktion zurückgreifen.

Dadurch ist es eventuell erforderlich ein anderes $n \in \mathbb{N}$ zu wählen, um die Vorgabe ($ARL_0 = 80$) wenigstens annähernd einzuhalten. Diese Bedingung erfüllt das Parameterpaar $n=3/K(X)=1$ noch am besten. Mit $p=W(X > 1) = 0.2643$ resultiert aus (29): $ARL_0 = 61.8$. Die Zeitspanne zwischen Fehlalarmen beträgt damit nur 77% der ursprünglich vorgegebenen 20 Jahre. D.h. auf lange Sicht registriert man bei normaler Mißbildungsrate 30% mehr Fehlalarme als geplant.

3.4 Das Cusum - Verfahren

Alle bisher diskutierten Verfahren benützen klassifizierte Daten. Shewhart-Methode, Gruppentechnik und Cuscore-Verfahren berücksichtigen nicht die genauen Fallzahlen bzw. Zeitintervalle sondern nur die Information ob eine beobachtete Fallzahl/Intervall über oder unter einem relativ willkürlich festgelegten Referenzwert liegt. Aufeinanderfolgende Beobachtungen X bzw. T können daher als Realisationen einer Bernoulli-Kette aufgefaßt werden. Diese vereinfachende Betrachtung ermöglicht einerseits die Herleitung expliziter ARL-Formeln, andererseits jedoch resultiert aus der Klassifikation ein Sensitivitätsverlust.

Demgegenüber berücksichtigt das Cusum-Verfahren (Cumulative Sum) die genauen Werte der Beobachtungsdaten X bzw. T . Wie das Cuscore-Verfahren (Cumulative Score) ist auch die Cusum-Technik eine sequentielle Methode.

Mit der Cusum-Technik werden in England und Wales im Rahmen eines nationalen Mißbildungsregisters in 98 Regionen monatliche Fallzahlen von 66 Mißbildungskategorien und 28 Gruppen überwacht [15, 31, 73] .

Dabei verfährt man folgendermaßen:

Zu Beginn ist das Frühwarnsystem im Zustand 0. Von jeder beobachteten monatlichen Fallzahl X wird ein ganzzahliger Referenzwert K abgezogen. Die Differenzen $(X_1 - K)$, $(X_2 - K)$, ... werden aufsummiert (deshalb: Cumulative Sum), wobei die kumulative Summe (Cusum) nicht negativ werden darf. Erreicht oder überschreitet Cusum die ganzzahlige Alarmgrenze H , so wird Alarm gegeben und das System in den Anfangszustand zurückversetzt. Algorithmisch formuliert:

```
BEGIN       $i = 0$   
nach jedem Monat:                                     (32)  
  
 $i = i + X - K$   
IF  $i < 0$  THEN  $i = 0$   
IF  $i \geq H$  THEN (Alarm;  $i = 0$ )
```

Das Frühwarnsystem kann daher als Markov-Kette mit insgesamt $(H+1)$ relevanten Zuständen i ($i = 0, 1, \dots, H$) interpretiert werden.

Für $H=1/K \in \mathbb{N}$ entspricht die Cusum-Technik der Shewhart-Methode.

Mit $K=2/H=4$ erhält man folgende Übergangsmatrix P :

$P =$	$i \backslash j$	0	1	2	3	≥ 4
	0	$W(X \leq 2)$	$W(X=3)$	$W(X=4)$	$W(X=5)$	$W(X \geq 6)$
	1	$W(W \leq 1)$	$W(X=2)$	$W(X=3)$	$W(X=4)$	$W(X \geq 5)$
	2	$W(X=0)$	$W(X=1)$	$W(X=2)$	$W(X=3)$	$W(X \geq 4)$
	3	0	$W(X=0)$	$W(X=1)$	$W(X=2)$	$W(X \geq 3)$
	≥ 4	$W(X \leq 2)$	$W(X=3)$	$W(X=4)$	$W(X=5)$	$W(X \geq 6)$

Die Übergangswahrscheinlichkeiten p_{ij} ($i, j/0, 1, \dots, H$) hängen von der zugrundeliegenden diskreten Wahrscheinlichkeitsverteilung der Fallzahlen ab. Für beliebige positive, ganzzahlige Parameter K und H erhält man die Element p_{ij} der Übergangsmatrix P folgendermaßen:

$$\begin{aligned}
 p_{i0} &= W(X \leq K-1) & 0 \leq i < H \\
 p_{ij} &= W(X = K+j-1) & 0 \leq i < H, 0 < j < H \\
 p_{iH} &= W(X \geq K+H-1) & 0 \leq j \leq H \\
 p_{Hj} &= p_{0j} & 0 \leq j \leq H
 \end{aligned} \tag{33}$$

Cusum-Überwachungspläne mit kleinem Quotienten K/H entdecken bei gleichem ARL_0 kleine Anstiege der Fehlbildungsrate schneller als solche mit größerem K/H und umgekehrt [24]. Als Faustregel gilt: $K \geq E(X)$. Unter dieser Bedingung ist bei Normal-

inzidenz 0 der häufigste Zustand.

Im Gegensatz zu Gruppentechnik und Cuscore-Verfahren gibt es jedoch für die Cusum-Technik keine verteilungs-unabhängigen einfachen Formeln zur Bestimmung von stationärer Verteilung und ARLs. Stationäre Verteilung und ARLs können aber leicht durch fortgesetztes Potenzieren der Übergangsmatrix P ermittelt werden.

Wie unter 3.2 ausgeführt, konvergieren steigende Potenzen P^m ($m = 1, 2, \dots$) von P gegen eine Matrix F , deren Zeilen dem Fixvektor f entsprechen. Die Elemente f_i ($f_0, f_1, \dots, f_H$) des Vektors f geben die stationäre Verteilung an. Multipliziert man die Matrix P mit sich selbst und quadriert das jeweilige Ergebnis so erhält man die Zweierpotenzen $P^2, P^4, P^8, \dots$ der Matrix P . Für die Frühwarnsysteme mit bis zu 15 Zuständen i (d.h.: $n < 15$ bzw. $H < 15$) reichen 10 bis 15 Quadrierungen völlig aus, um die stationäre Verteilung mit großer Genauigkeit zu bestimmen. Dazu ist allerdings ein Computer erforderlich.

Die ARLs unter stationären Bedingungen ergeben sich als Reziprokes von f_H bzw. f_n aus der stationären Verteilung:

$$ARL = 1 / f_H \quad (34)$$

bzw.

$$ARL = 1 / f_n \quad (35)$$

Zur Berechnung von ARL_1 mittels Formel (27) ist noch die Kenntnis der Analysenzahl $M(1)$ unter epidemischen

Bedingungen erforderlich. Für sprungartige Anstiege kann man $M(i)$ aus den Zweierpotenzen der variablen Übergangsmatrix $P(i)$ ermitteln (siehe 3.2).

Der Eurocat Guide [15] empfiehlt für die Implementierung von Cusum-Plänen zur Überwachung monatlicher Fallzahlen folgendes Vorgehen:

Die monatlichen Fallzahlen X werden als Poisson-verteilte Zufallsgrößen betrachtet. Ist die durchschnittliche monatliche Fallzahl $\bar{X} < 9$, so werden für $ARL_0 = 500$ tabellierte ganzzahlige Parameter K & H verwendet. Für $\bar{X} > 9$ findet man in der Literatur [5, 22, 24, 75] keine entsprechenden Parameterangaben. Deshalb wird im Eurocat Guide vorgeschlagen für $\bar{X} \geq 9$ auf die annähernd standardnormalverteilte Zufallsvariable $Z = (X - \bar{X}) / \sqrt{\bar{X}}$ überzugehen und dabei einheitlich die Parameter $K=1/H=2$ zu verwenden. Für $K=1/H=2$ resultiert bei standardnormalverteilten Zufallsgrößen $ARL_0 \approx 265$ [24] .

Dieses Vorgehen vernachlässigt die Tatsache, daß sich in vielen Fällen eine negative Binomialverteilung den Beobachtungsdaten besser anpaßt [31, 73] . Außerdem ist man hinsichtlich ARL_0 festgelegt.

Bissel [5] gibt nützliche Tabellen, Nomogramme und Näherungsformeln an, welche es ermöglichen die Parameter für verschiedene ARLs sowohl im Falle diskreter Wahrscheinlichkeitsverteilungen (Binomialverteilung, Poisson-Verteilung, negative Binomialverteilung) als auch bei kontinuierlichen (Normalverteilung, Gammaverteilung) zu ermitteln.

Hill [73] tabellierte Parameter K/H für ARLs (2 bis 1000) Poisson-verteilter und negativ binomialverteilter Zufallsgrößen.

Mit der hier vorgestellten ARL-Bestimmung durch Zweierpotenzen können für beliebig verteilte diskrete Zufallsgrößen die ARLs der Cusum-Technik in Abhängigkeit von K & H ermittelt werden.

Auch für kontinuierliche Zufallsgrößen lassen sich die ARLs der Cusum-Technik mit Hilfe diskreter Markov-Ketten sehr genau berechnen [6, 12]. Im Falle der Normalverteilung ist dies jedoch unnötig, da man auf zahlreiche Nomogramme und Tabellen zurückgreifen kann [5, 22, 24, 75].

Will man mit der Cusum-Technik die Abstände zwischen aufeinanderfolgenden Mißbildungsgeburten überwachen, so bietet sich für exponentialverteilte Intervalle Khans [36] Näherungsverfahren an.

In Abhängigkeit von einem vorgegebenen δ^* ($\delta^* > 1$) werden die Parameter K & H ($K, H \in \mathbb{R}$) so bestimmt, daß der Quotient ARL_{δ^*}/ARL_0 minimal wird. Die Parameter K & H werden stets für den Fall $\lambda_0 = 1/\lambda_1 = \delta^*$ ermittelt. Um bei beliebigem λ_0 die Zufallsgröße T auf $\lambda_0 = 1$ beziehen zu können, werden die jeweils beobachteten T durch $E(T)$ geteilt und Cusum folgendermaßen berechnet:

```
BEGIN      Cusum = 0
nach jeder Fehlbildungsgeburten:                (36)
Cusum = Cusum + E(T)/T - 1 - K
IF Cusum < 0 THEN Cusum = 0
IF Cusum ≥ H THEN (Alarm; Cusum = 0)
```

Der Parameter K ist durch das gewählte δ^* festgelegt:

$$K = 1 - (\ln \delta^*) / (\delta^* - 1) \quad (37)$$

Weiter erhält man:

$$a = ((\delta^* - 1) - \ln \delta^*) / (\delta^* \ln \delta^* - (\delta^* - 1)) \quad (38)$$

$$b = (1 - K) / (1 - \exp(-(1 - K))) - 1 \quad (39)$$

$$c = \ln \delta^* - (\delta^* - 1) / \delta^* \quad (40)$$

$$d = (1 - K \exp(-\delta^*(1 - K))) / (1 - \exp(-\delta^*(1 - K))) - 1 / \delta^* - K \quad (41)$$

Nach Wahl von H resultiert:

$$e = \exp(H(\delta^* - 1)) \quad (42)$$

$$f = (e - a) / (a(\delta^* - 1)) \quad (43)$$

$$g = (1 - \exp(-H(\delta^* - 1))) / (\delta^* - 1) \quad (44)$$

Damit ergibt sich:

$$ARL_0 = (f - H - b) / K \quad (45)$$

$$ARL_{\delta^*} = (\delta^* - 1) (H + d - g) / c \quad (46)$$

Für $ARL_0 \geq 20$ weichen die mit Formel (46) berechneten Werte um weniger als 1% vom tatsächlichen ARL_0 ab. Dagegen werden die zugehörigen ARL_{γ} im Bereich höherer ARL_0 (100 bis 500) um 5 bis 8% unterschätzt [36]. Tabelle 2 gibt ARL_0 und ARL_{γ} in Abhängigkeit von den Parametern K & H für $\gamma^* = 1.25$ an.

Tabelle 2 ARLs der Cusum-Technik bei exponentialverteilten Intervallen
($\gamma^* = 1.25$ / $K = 0.1074258$)

<u>H</u>	<u>ARL_0</u>	<u>ARL_{γ}</u>
2.5639	20	12.9
4.0898	50	22.2
5.6030	100	33.7
7.4189	200	49.4
10.2274	500	76.3

Während das System bisher nach jedem Alarm in den Zustand 0 zurückversetzt wurde, beschreiben Kenett und Pollak [35] ein modifiziertes Cusum-Verfahren bei dem das System nach Überschreiten der Alarmgrenze H nicht in den Zustand 0 zurückversetzt wird, sondern weiterhin Alarm meldet solange $Cusum \geq H$. Zweck dieses Vorgehens ist, einen ausgelösten Alarm schnell als richtig oder falsch einstufen zu können. Der Nachteil eines derart modifizierten Verfahrens liegt darin, daß

ARL_1 und ARL_g bei gleichem ARL_0 größer sind als bei der konventionellen Cusum-Technik. Außerdem lassen sich die ARLs nicht so einfach berechnen wie beim konventionellen Vorgehen.

Die sog. Fast Initial Response Pläne stellen einen Kompromiß zwischen beiden Vorgehensweisen dar.

3.5 Fast Initial Response Überwachung (FIR-Pläne)

Nach Auslösung eines Alarms stellt sich immer die Frage, ob der Alarm echt ($\lambda = \lambda_1$) oder falsch ($\lambda = \lambda_0$) ist. Unter epidemischen Bedingungen ist eine Bestätigung des ersten ausgelösten Alarms nach ARL_g weiteren Analysen zu erwarten.

Versetzt man das Frühwarnsystem nach Auftreten eines Alarms nicht in den Zustand 0, sondern in einen Zustand i für den gilt ($0 < i < n$) bzw. ($0 < i < H$), so wird ARL_g um so kleiner je größer i gewählt wird. Das gleiche gilt jedoch auch für ARL_0 . Als besten Ausgangszustand könnte man denjenigen bezeichnen für den der Quotient ARL_g/ARL_0 minimal wird.

Überwachungspläne mit Ausgangszuständen $i > 0$ werden als Fast Initial Response Pläne (FIR-Pläne) bezeichnet [45]. ARLs und stationäre Verteilung dieser Pläne ergeben sich aus $M(i)$ bzw. den Zweierpotenzen der Übergangsmatrix $P(i)$ (siehe 3.2/3.4). Die reflektierende Grenze bei -1 und die absorbierende Grenze bei n bzw. H bleiben gleich.

FIR-Pläne für Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik können mit Hilfe der in 3.2/3.3 angegebenen Formeln implementiert werden.

Da sowohl beim Cuscore-Verfahren als auch bei der Gruppentechnik zwischen aufeinanderfolgenden Alarmen mindestens $(n-i)$ Analysen liegen, bietet sich das FIR-

Prinzip besonders an, wenn mit diesen Verfahren nicht Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Fehlbildungsgeburten, sondern monatliche(oder vierteljährliche) Fallzahlen überwacht werden.

Bei Anfangszuständen $i > 0$ verkleinert sich der Mindestabstand zwischen Alarmmeldungen um genau i Monate. Außerdem bedeutet ein variabler Anfangszustand i , insbesondere bei diskreten Wahrscheinlichkeitsverteilungen, neben den Parametern n & K (bzw. H & K) einen dritten Freiheitsgrad für die Wahl von ARL_0 (vergl. Beispiel 2 in 3.3).

3.6 Kombinierte Frühwarnverfahren

Frühwarnverfahren sollten sowohl kleine als auch große Zunahmen der Mißbildungsrate schnell entdecken [17, 51] . Durch vorgegebene ARL_0 ist die Sensitivität der Shewhart-Methode bereits eindeutig festgelegt, während sich bei Gruppentechnik, Cuscore-Verfahren und Cusum-Technik die Empfindlichkeit für kleine und große Abweichungen durch die Parameterwahl beeinflussen läßt (siehe 3.2/3.3/3.4). Aus diesem Grund ist es naheliegend zur Überwachung von Mißbildungsraten beispielsweise zwei Cusum-Pläne zu kombinieren, wobei der eine mit kleinem K besonders gut auf geringe Zunahme reagiert, während der andere mit großem K große Abweichungen schnell meldet [62] . Die ARLs derart kombinierter Überwachungspläne lassen sich jedoch nicht mittels expliziter Formeln oder einfacher Matrixoperationen berechnen.

In der Regel ist dazu eine Computersimulation notwendig [10] .

Eine weitere Möglichkeit besteht darin die Shewhart-Methode mit Gruppentechnik, Cuscore-Verfahren oder Cusum-Technik zu kombinieren [43, 50, 56] . Da die Shewhart-Methode nur die aktuelle Beobachtung T bzw. X berücksichtigt, ist sie besonders geeignet zur Entdeckung sprungartiger starker Zunahmen [25, 49, 50, 60, 62] . Die drei weiter entwickelten Verfahren lassen sich durch entsprechende Parameterwahl auf die Entdeckung relativ kleiner Inzidenzanstiege ($\delta' \leq 3$) justieren.

Die ARLs von Kombinationen dieser Verfahren mit der Shewhart-Methode lassen sich mit Hilfe des Markov-Ketten-Ansatzes bestimmen. Derartige Kombinationen eignen sich besonders zur Überwachung monatlicher Fallzahlen.

Erstens wird durch die Shewhart-Komponente in Kombination mit Cuscore-Verfahren oder Gruppentechnik die Mindestzahl an Beobachtungen zwischen Alarmen von n auf 1 gesenkt (vergl. 3.5).

Zweitens vergrößert sich bei diskreten Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Spielraum hinsichtlich der Wahl von ARL_0 (vergl. 3.3, Beispiel 2).

3.6.1 Shewhart-Gruppentechnik

Das Norwegische Mißbildungsregister verwendet die Kombination von Shewhart-Methode und Gruppentechnik (mit $n = 2$) als sog. "modifizierte Shewhart-Technik" zur Überwachung monatlicher Fallzahlen [8, 9] . Für beliebige $n \in \mathbb{N}$ lassen sich die ARLs leicht

bestimmen, wenn man zusätzlich zum Referenzwert K_1 der Gruppentechnik einen zweiten Referenzwert $K_2 > K_1$ für die Shewhart-Komponente einführt.

Algorithmisch formuliert:

```

BEGIN      i = 0
nach jedem Monat:
IF  X > K1 THEN  i = i+1 ELSE  i = 0
IF  X > K2 THEN  i = n
IF  i = n THEN  (Alarm; i = 0)
    
```

(47)

Mit

$$\begin{aligned}
 q &= W(X \leq K_1) \\
 p &= W(K_1 < X \leq K_2) \\
 1 - p - q &= W(X > K_2)
 \end{aligned}
 \tag{48}$$

resultiert für $n = 5$ folgende Übergangsmatrix:

$P =$

$i \backslash j$	0	1	2	3	4	5
0	q	p	0	0	0	(1-p-q)
1	q	0	p	0	0	(1-p-q)
2	q	0	0	p	0	(1-p-q)
3	q	0	0	0	p	(1-p-q)
4	q	0	0	0	0	(1-q)
5	q	p	0	0	0	(1-p-q)

Bereits 1955 leitete Page [56] mit dem Markov-Ketten-Ansatz eine einfache Formel für ARLs unter stationären Bedingungen her:

$$ARL = (1-p^n)/(1-p-q+qp^n) \quad (49)$$

Stationäre Verteilung und ARLs lassen sich auch auf die bekannte Weise mittels Zweierpotenzen der Matrix P bestimmen.

3.6.2 Shewhart-Cuscore

Der Algorithmus zur Überwachung monatlicher Fallzahlen X lautet:

```
BEGIN      i = 0
nach jedem Monat:                                     (50)
IF  X > K1 THEN i = i+1 ELSE i = i-1
IF  i = -1 THEN i = 0
IF  X > K2 THEN i = n
IF  i = n THEN (Alarm; i = 0)
```

Für n = 5 erhält man als Übergangsmatrix:

$P =$

$i \backslash j$	0	1	2	3	4	5
0	q	p	0	0	0	$(1-p-q)$
1	q	0	p	0	0	$(1-p-q)$
2	0	q	0	p	0	$(1-p-q)$
3	0	0	q	0	p	$(1-p-q)$
4	0	0	0	q	0	$(1-q)$
5	q	p	0	0	0	$(1-p-q)$

Stationäre Verteilung und ARLs können mittels Zweierpotenzen der Matrix P bestimmt werden. Ncube und Woodall [50] leiteten für eine ähnliche Variante des Shewhart-Cuscore-Verfahrens explizite ARL-Formeln her. Sie orientierten ihr Vorgehen an dem von Lucas [43], der bereits 1982 eine kombinierte Shewhart-Cusum-Technik auf der Basis des Markov-Ketten-Ansatzes vorgeschlagen hatte.

3.7 Zweiseitige Überwachungspläne

Für die Ursachenforschung ist es nützlich sowohl Zunahmen als auch Abnahmen der Mißbildungsraten zu erfassen [29].

Im folgenden werden daher einfache Methoden zur Implementierung zweiseitiger Überwachungspläne dargestellt. Dazu sind in der Regel zwei Referenzwerte K_1 und K_2 erforderlich, wobei $K_1 \leq K_2$.

Zur Überwachung monatlicher Fallzahlen X setzt man fest:

$$\left[\begin{array}{l} K_1 \leq E(X) \leq K_2 \\ W(X \leq K_1) = q \\ W(K_1 < X \leq K_2) = 1-p-q \\ W(X > K_2) = p \end{array} \right. \quad (51)$$

Werden stattdessen die Intervalle T zwischen aufeinanderfolgenden Mißbildungsgeburten registriert:

$$\left[\begin{array}{l} K_1 \leq E(T) \leq K_2 \\ W(T < K_1) = p \\ W(K_1 \leq T < K_2) = 1-p-q \\ W(T \geq K_2) = q \end{array} \right. \quad (52)$$

Zur Registrierung von Zu- und Abnahmen der Mißbildungsrate kann man parallel zwei einseitige Überwachungspläne installieren.

Bei der Überwachung monatlicher Fallzahlen können Abweichungen nach unten (-) mit einem Plan 1 erfaßt werden, wobei:

$$\left[\begin{array}{l} W(X \leq K_1) = q \\ W(X > K_1) = 1-q \end{array} \right. \quad (53)$$

Inzidenzanstiege (+) entdeckt man mit einem parallel laufenden Plan 2, wobei:

$$\left[\begin{array}{l} W(X > K_2) = p \\ W(X \leq K_2) = 1-p \end{array} \right. \quad (54)$$

Der Gesamt-ARL hängt dann von den Durchschnittslaufzeiten ARL^- und ARL^+ der beiden Teilpläne ab. Abgeleitete ARL-Formeln gelten unter Berücksichtigung von (52) ebenso für die Überwachung von Intervallen.

3.7.1 Shewhart-Methode

Aufgrund einer beobachteten Fallzahl X wird ein "unterer Alarm" ausgelöst, wenn $X \leq K_1$, ein "oberer Alarm", wenn $X > K_2$ ist. Damit erhält man:

$$ARL^- = 1/q \quad (55)$$

$$ARL^+ = 1/p \quad (56)$$

Mit $K_1 \leq K_2$ resultiert aus (53) und (54) als ARL der Gesamtprozedur:

$$ARL = 1/(p+q) \quad (57)$$

Für $p = q$ vereinfacht sich (57) zu $ARL = 1/2p$.

3.7.2 Gruppentechnik

Zur zweiseitigen Überwachung geht man bei der Gruppentechnik nach folgendem Algorithmus vor:

```

BEGIN      i = 0
           j = 0

nach jedem Monat:                                     (58)

IF  $X \leq K_1$  THEN  $i = i-1$  ELSE  $i = 0$ 
IF  $X > K_2$  THEN  $j = j+1$  ELSE  $j = 0$ 
IF  $(i=-n)$  OR  $(j=+n)$  THEN ( $\pm$  Alarm;  $i, j = 0$ )
    
```

Mit $K_1 \leq K_2$ ergibt sich, daß stets entweder $i = 0$ oder $j = 0$. Wenn sich immer wenigstens einer der Teilpläne im Zustand 0 befindet, so läßt sich die Durchschnitts-
laufzeit (ARL) des Gesamtplanes aus den Laufzeiten der
Teilpläne berechnen. Mit (53) und (54) erhält man:

$$ARL^- = (1-q^n)/(q^n(1-q)) \quad (59)$$

$$ARL^+ = (1-p^n)/(p^n(1-p)) \quad (60)$$

$$1/ARL = (1/ARL^-) + (1/ARL^+) \quad (61)$$

bzw.

$$ARL = (ARL^- * ARL^+) / (ARL^- + ARL^+) \quad (62)$$

Die Formeln (61/62) gelten unter den genannten Voraussetzungen auch für die Kombination Shewhart-Gruppentechnik.

3.7.3 Cusum-Technik

Man verfährt folgendermaßen:

```
BEGIN    i = 0
          j = 0

nach jedem Monat:                                (63)

i = i + X - K1
j = j + X - K2
IF i > 0 THEN i = 0
IF j < 0 THEN j = 0
IF (i=-H) OR (j=+H) THEN ( $\pm$  Alarm; i, j = 0)
```

Nachdem man die Durchschnittslaufzeiten der beiden Cusum-Teilpläne $P(K_1/-H)$ und $P(K_2/H)$ bestimmt hat (siehe 3.4), läßt sich der ARL für die Gesamtprozedur mit (61/62) berechnen [5, 25] .

3.7.4 Cuscore-Verfahren

Die Bestimmung der ARLs zweiseitiger Überwachungspläne aus den ARLs von zwei Teilplänen ist immer dann möglich, wenn sich zu jedem Zeitpunkt wenigstens einer der beiden Teilpläne im Zustand 0 befindet. Mit $K_1 \leq K_2$ ist diese Voraussetzung für Shewhart-Methode, Gruppentechnik und Cusum-Verfahren erfüllt, nicht jedoch für das Cuscore-Verfahren in der unter 3.3 vorgestellten Form. Munford [49] schlug folgende Prozedur vor:

```

BEGIN      i = 0
Nach jedem Monat:
IF  $X \leq K_1$  THEN  $i = i-1$ 
IF  $X > K_2$  THEN  $i = i+1$ 
IF ( $i=-n$ ) OR ( $i=+n$ ) THEN (Alarm;  $i = 0$ )
    
```

(64)

Damit erhält man den ARL unter stationären Bedingungen folgendermaßen:

$$\text{ARL} = \begin{cases} n^2/(2p) & p = q \\ n(2/((1+(q/p)^n) - 1))/(p-q) & p \neq q \end{cases} \quad (65)$$

Für beliebige Ausgangszustände i ($-n < i < n$) leitete Munford folgende Formel her:

$$M(i) = \begin{cases} (n^2 - i^2)/(2p) & p = q \\ ((n-i)+2n/(1-(q/p)^{2n}) \cdot ((q/p)^{n+1}))/ (p-q) & p \neq q \end{cases} \quad (66)$$

Zweiseitige Überwachungspläne lassen sich auch direkt mit Hilfe der entsprechenden Übergangsmatrizen installieren.

Lucas und Crosier [45] sowie Woodall [74] behandeln entsprechende zweiseitige Pläne für das Cusum-Verfahren.

3.8 Eigenschaften der Frühwarnverfahren

Bei der Implementierung und Bewertung von Frühwarnverfahren, stützt man sich meist ausschließlich auf die ARLs [z.B. 3, 15, 18, 35]. Dieses Vorgehen entspricht praktischen Erfordernissen, ermöglicht aber nur beschränkte Aussagen hinsichtlich der Leistungsfähigkeit konkreter Überwachungspläne. Zunehmend wird deshalb gefordert, neben den ARLs auch andere Parameter (z.B. Varianz, Schiefe, Exzeß), insbesondere die Perzentilen der "Run Length"-Verteilung zu berücksichtigen [5, 6, 12].

3.8.1 Shewhart-Methode

Unter stationären Bedingungen beträgt die Wahrscheinlichkeit für einen Alarm pro Analyse konstant $p = 1/ARL$

(siehe 3.1). Die Zahl der Analysen zwischen aufeinanderfolgenden Alarmen folgt daher einer geometrisch verteilten Zufallsgröße L mit dem Parameter $p = 1/\text{ARL}$. Demnach beträgt die Wahrscheinlichkeit dafür, daß zwischen zwei aufeinanderfolgenden Alarmen genau m Analysen durchgeführt werden:

$$W(L = m) = p(1-p)^{m-1} \quad (67)$$

Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß zwischen zwei Alarmen höchstens m ($m = 1, 2, \dots$) Analysen durchgeführt werden:

$$W(L \leq m) = \sum_{L=1}^m p(1-p)^{L-1} \quad (68)$$

Für große ARL bzw. kleine p kann die geometrische Verteilung in guter Näherung durch die Exponentialverteilung mit Parameter $\lambda = 1/\text{ARL}$ ersetzt werden (vergl. 2.3):

$$W(L \leq m) = 1 - \exp(-m/\text{ARL}) \quad (69)$$

Insbesondere erhält man:

$$W(L \leq \text{ARL}) = 1 - \exp(-1) = 0.632 \quad (70)$$

d.h. wenn der ARL hinreichend groß ist,

liegt die Zahl der Analysen zwischen aufeinanderfolgenden Fehlalarmen mit 63% Wahrscheinlichkeit unter dem Erwartungswert (ARL).

Mit Hilfe von Tabelle 3 läßt sich abschätzen, daß für $ARLs \geq 50$ die geometrische Verteilung gut durch die Exponentialverteilung approximiert wird.

Tabelle 3 $W(L \leq ARL)$ nach (68) in Abhängigkeit vom ARL

ARL	3	5	10	20	50
$W(L \leq ARL)$	0.704	0.672	0.651	0.642	0.636

Schon bei ARLs von 10 bis 20 sind die Unterschiede zwischen Exponentialverteilung und ihrem diskreten Analogon gering. Für $ARLs < 10$ wird $W(L \leq ARL)$ größer, d.h. mit sinkendem ARL steigt die Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Zahl der Analysen zwischen aufeinanderfolgenden Alarmen kleiner als ARL ist. Genau diese Eigenschaft ist bei einem Frühwarnsystem erwünscht. Fällt z.B. unter epidemischen Bedingungen der ARL eines Shewhart-Überwachungsplans von $ARL_0 = 100$ auf $ARL_g = 3$, so folgt auf den ersten Alarm mit 70% Wahrscheinlichkeit nach höchstens 3 weiteren Analysen der nächste Alarm. Bei normaler Rate beträgt die Wahrscheinlichkeit dafür jedoch nur 3%.

Mit Hilfe der negativen Binomialverteilung läßt sich bestimmen mit welcher Wahrscheinlichkeit innerhalb einer bestimmten Zahl von Analysen 2, 3, ... Alarme auftreten [63] .

Ebenso wie in der industriellen Qualitätskontrolle kommen bei Überwachung von Mißbildungsraten ARL_0 im

Bereich $10 \leq ARL_0 \leq 1000$ in Betracht [3, 5, 8, 9, 15, 18]. Die Perzentilen der Shewhart-Technik können in diesem Bereich mit (69) ermittelt werden. Unter epidemischen Zuständen mit $ARL_g < 10$ und $W(L \leq ARL_g) > 0.63$ sind die Perzentilen mittels (68) schnell berechnet.

3.8.2 Weiterentwickelte Frühwarntechniken

Gruppentechnik und Cuscore-Verfahren sind für $n = 1$ identisch mit der Shewhart-Methode; ebenso die Cusum-Technik für $H = 1/K \in \mathbb{N}$ bei diskreten Zufallsgrößen. Wird pro Analyse nur die seit der letzten Analyse aufgetretene Fallzahl X bzw. das letzte Intervall T berücksichtigt, so läßt sich das Frühwarnsystem durch eine diskrete Markov-Kette mit zwei relevanten Zuständen 0 (kein Alarm) und 1 (Alarm) vollständig beschreiben. Da das System nach jedem Alarm in den Zustand 0 zurückversetzt wird, befindet es sich vor jeder Analyse im Zustand 0. Bei jeder Analyse ist daher die Alarmwahrscheinlichkeit gleich der Übergangswahrscheinlichkeit p_{01} . Unter stationären Bedingungen ist p_{01} und demzufolge auch die Alarmwahrscheinlichkeit pro Analyse konstant.

Dagegen sind bei weiterentwickelten Frühwarntechniken ($n > 1$ bzw. $H > 1$) neben dem Zustand 0 die Zustände 1, ..., (n-1) bzw. 1, ..., (H-1) als Ausgangszustände vor der Analyse möglich.

Die Übergangsmatrizen von Gruppentechnik, Cuscore-Verfahren und Cusum-Technik zeigen, daß die Übergangswahrscheinlichkeiten p_{in} bzw. p_{iH} je nach Ausgangs-

zustand i unterschiedlich groß sind. Entsprechend dem Ausgangszustand schwankt daher die Alarmwahrscheinlichkeit pro Analyse.

Die stationäre Verteilung f_i gibt die relativen Häufigkeiten der einzelnen Zustände i an. Da das System nach Erreichen des Alarmzustandes n sofort in den Anfangszustand 0 zurückversetzt wird, befindet es sich auf lange Sicht gesehen vor den Analysen mit der Wahrscheinlichkeit $(f_0 + f_n)$ im Zustand 0 .

Vor der ersten Analyse nach Beginn des Monitoring bzw. nach einem Alarm ist das System dagegen mit Sicherheit im Zustand 0 .

Je näher f_0 bei 1 liegt und je näher f_1 bis f_n bei 0 liegen, desto geringer ist der Unterschied zwischen der Anfangsverteilung $(1, 0, \dots, 0)$ und der stationären Verteilung f_i .

Ein gutes Maß für den Sensitivitätsunterschied zwischen stationärem Zustand und Anfangszustand ist der Quotient zwischen durchschnittlicher Analysenzahl ausgehend vom stationären Zustand (ARL_1) und durchschnittlicher Analysenzahl ausgehend vom Anfangszustand (ARL_g):

$$SQ = ARL_1 / ARL_g \quad (71)$$

Je näher der Sensitivitätsquotient SQ bei 1 liegt, desto mehr entspricht der stationäre Zustand dem Ausgangszustand des Frühwarnsystems.

Für Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik ist zusätzlich zu beachten, daß in den ersten $(n-1)$ Analysen nach Beginn des Monitoring bzw. nach einem Alarm, kein Alarm möglich ist.

3.8.3 Markov-Ketten mit absorbierender Alarmgrenze

Mit Hilfe eines modifizierten Markov-Ketten-Ansatzes [6, 12] lassen sich Parameter und Perzentilen aller diskutierten Verfahren sowohl unter stationären als auch nicht-stationären Bedingungen bestimmen. Dazu definiert man die Alarmgrenze n (bzw. H) als absorbierenden Zustand. Ein Zustand einer Markov-Kette heißt absorbierend, wenn das System in diesem Zustand bleibt, falls es einmal dorthin gekommen ist [42]. Der Zustand n ist also genau dann absorbierend, wenn die n -te Zeile der Übergangsmatrix eine 1 an der n -ten Stelle und sonst Nullen hat.

Die modifizierte Übergangsmatrix $\hat{P}$ unterscheidet sich von der bisher verwendeten Übergangsmatrix P also nur durch die letzte Zeile. Daher erhält man z.B. als Übergangsmatrix $\hat{P}$ des Cuscore-Verfahrens für $n = 5$:

$$\hat{P} =$$

$i \backslash j$	0	1	2	3	4	5
0	q	p	0	0	0	0
1	q	0	p	0	0	0
2	0	q	0	p	0	0
3	0	0	q	0	p	0
4	0	0	0	q	0	p
5	0	0	0	0	0	1

Das Element p_{ij} (Zeile i /Spalte j) der Übergangsmatrix $\hat{P}$ gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, daß das System in

der nächsten Analyse vom Zustand i in den Zustand j übergeht.

Die Elemente p_{in} der letzten Spalte geben die Wahrscheinlichkeit dafür an, daß das System in der nächsten Analyse vom Zustand i in den Alarmzustand n übergeht.

Die Elemente p_{in}^m der Potenzmatrix $\hat{P}^m$ ($m = 1, 2, \dots$) geben demgegenüber die kumulative Wahrscheinlichkeit dafür an, daß das System unter stationären Bedingungen vom Ausgangszustand i in höchstens m Schritten den Alarmzustand erreicht.

Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß das System nach genau m Analysen vom Ausgangszustand i in den Alarmzustand n übergeht, ergibt sich demnach aus der Differenz ($p_{in}^m - p_{in}^{m-1}$). Nimmt man an, daß λ zwischen jeweils zwei aufeinanderfolgenden Analysen konstant ist, daß jedoch genau im Zeitpunkt der Analyse sprungartige Inzidenzänderungen möglich sind (Abb. 1), so erhält man die kumulativen Wahrscheinlichkeiten p_{in}^m aus der Produktmatrix der unterschiedlichen Übergangsmatrizen ${}^1\hat{P}, {}^2\hat{P}, \dots, {}^m\hat{P}$.

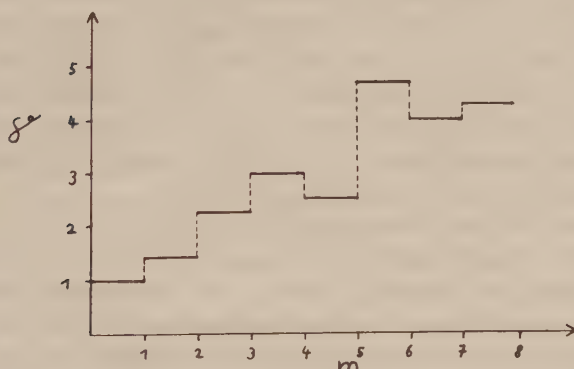


Abb. 1 Sprungartige Inzidenzänderungen in den Analysezeitpunkten.

$M(i)$, die durchschnittliche Analysenzahl vom Ausgangszustand i bis zum Alarm, berechnet man folgendermaßen:

$$M(i) = p_{in}^1 + \sum_{m=2}^{\infty} m(p_{in}^m - p_{in}^{m-1}) \quad (72)$$

Für den Anfangszustand 0 erhält man:

$$ARL = p_{on}^1 + \sum_{m=2}^{\infty} m(p_{on}^m - p_{on}^{m-1}) \quad (73)$$

Mittels (27) und (72) wird ARL_1 berechnet. Die Kenntnis der Perzentilen ermöglicht es über die zentralen Momente [64] weitere Parameter der RL-Verteilung zu bestimmen.

Unter stationären Bedingungen ist es einfacher den ARL mittels Zweierpotenzen von P (siehe 3.2) oder Matrizen-Inversion zu berechnen. Während mit Hilfe der Zweierpotenzen gleichzeitig die stationäre Verteilung bestimmt wird, gestattet die Matrizen-Inversion die Berechnung von zentralen Momenten, $M(i)$, Standardabweichung (SA), Variationskoeffizient (VK), Charlierscher Schiefe (CS) und Exzeß (EZ) der RL-Verteilung für verschiedene Ausgangszustände $0 \leq i < n$ (bzw. $0 \leq i < H$). Die Matrizen-Inversion erleichtert somit die Implementierung von FIR-Plänen (siehe 3.5).

Man geht folgendermaßen vor:

Zunächst bildet man durch Weglassen der n -ten Zeile und Spalte der Matrix $\hat{P}$ bzw. P die "reduzierte Matrix" R ; diese zieht man von der Einheitsmatrix gleicher Ordnung ab und invertiert die Differenzmatrix $(I - R)$. Aus der Matrix $(I - R)^{-1}$ erhält man $M(i)$ durch Aufsummieren aller Elemente der Zeile i . Die Ermittlung

weiterer Parameter ist bei Brook und Evans [12] beschrieben.

In den Programmen 1 bis 4 (im Anhang) werden die drei vorgestellten Matrizen-Operationen zur Bestimmung der Parameter und Perzentilen von Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik eingesetzt:

1. Ermittlung der stationären Verteilung durch Zweierpotenzen (Zeile 700 - 999 in allen 4 Programmen)
2. Parameterbestimmung durch Matrizen-Inversion (Zeile 1380 - 2180 in den Programmen 1 und 2)
3. Bestimmung von Perzentilen und Parametern durch Matrizen-Multiplikation bei log-linearem Inzidenzanstieg (Zeile 1600 - 2240 in den Programmen 3 und 4)

Die Algorithmen für alle drei Matrizen-Operationen sind dem Handbuch "Mathematik auf dem Commodore 64" [30] entnommen und in Simons-Basic für den Commodore 64 programmiert. Durch entsprechende Änderung der Parameter-Eingabe (Zeilen 140 - 160), der Matrizen-Besetzung (Zeilen 400 - 660/1000 - 1230 in Prog. 1 und 2, sowie Zeilen 400 - 660/1000 - 1560 in Prog. 3 und 4) lassen sich Parameter und Perzentilen aller in dieser Arbeit diskutierten Verfahren berechnen.

4 Vergleich von Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik

Ein Vergleich zwischen Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik (Sets technique) soll klären, welches dieser beiden einfach implementierbaren Verfahren sich besser zur Überwachung von Mißbildungsraten eignet.

Dazu werden fünf ARL_0 (20, 50, 100, 200, 500) ausgewählt. Die zugehörigen Parameter k & n für die Gruppentechnik wurden von Chen [18] übernommen, die Werte für das Cuscore-Verfahren aus Tabelle 1. In Tabelle 4 sind ARL_0 und Parameter k & n der untersuchten Überwachungspläne zusammengefaßt.

Tabelle 4 Parameter k & n von Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik (Sets) in Abhängigkeit von ARL_0

<u>ARL_0</u>	<u>n</u>	<u>k - Werte</u>	
		<u>Cuscore</u>	<u>Sets</u>
20	5	0.8261	1.0928
50	5	0.5772	0.7481
100	6	0.5405	0.7410
200	7	0.5140	0.7345
500	8	0.4775	0.6960

Unter Annahme eines Poissonschen Prozesses werden die exponentialverteilten Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Mißbildungsgeburten zur Überwachung der Fehlbildungsrate herangezogen. Bei Änderungen der Mißbildungsrate wird vorausgesetzt, daß die Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Fehlbildungsgeburten weiterhin als exponentialverteilte Zufallsgrößen betrachtet werden können.

Statt der expliziten Formeln für Cuscore-Verfahren (3.3) und Gruppentechnik (3.2) werden in den Programmen 1 bis 4 die unter 3.8 beschriebenen Matrizen-Operationen zur Bestimmung von ARLs und Perzentilen angewandt.

4.1 ARLs bei sprunghaftem Inzidenzanstieg

Es wird angenommen, daß sich die Mißbildungsrate während des Monitoring unmittelbar nach einer Fehlbildungsgeburt sprunghaft auf das δ -fache ($1.25 \leq \delta \leq 7.00$) erhöht (siehe Abb. 2).

ARL_1 gibt die mittlere Analysenzahl vom Auftreten bis zur Entdeckung einer δ -fach erhöhten Mißbildungsrate an. ARL_{δ} gibt an wieviele Analysen bei δ -fach erhöhter Mißbildungsrate durchschnittlich zwischen aufeinanderfolgenden Alarmen durchgeführt werden.

Da bei jeder Mißbildungsgeburt eine Analyse durchgeführt wird entspricht die Fallzahl der Analysenzahl. Tabelle 5 zeigt, daß die Cuscore-Technik jeden der angenommenen sprunghaften Inzidenzanstiege schneller meldet als die Gruppentechnik. Je größer ARL_0 und je kleiner δ desto deutlicher wird die Überlegenheit des Cuscore-Verfahrens. Bei $ARL_0 = 500$ wird ein 25%-iger Anstieg der Mißbildungsrate mit dem Cuscore-Verfahren nach durchschnittlich 133 Analysen entdeckt, mit der Gruppentechnik erst nach durchschnittlich 178 Analysen. D.h. das Cuscore-Verfahren benötigt zur Entdeckung des Anstiegs nur 75% der Zeit, welche die Gruppentechnik dazu braucht. In der Zeitspanne bis zur 133. Analyse treten durchschnittlich 26.6 Fälle mehr auf als bei normaler Inzidenz, bis zur 178. Analyse sind es bereits 35.6 Fälle mehr als normal. In dem Zeitraum zwischen Alarmauslösung durch Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik treten demnach zusätzlich zu den 36 normalerweise zu erwartenden Mißbildungsgeburten 9 weitere epidemisch bedingte Fälle auf. Diese 9 zusätzlichen Mißbildungsgeburten hätten eventuell durch rechtzeitige Ursachenforschung nach der 133. Analyse verhindert

werden können.

Tabelle 6 ist zu entnehmen, daß auch eine bereits zu Beginn des Monitoring erhöhte Mißbildungsrate bei $ARL_0 \geq 50$ und $\delta' \leq 2.00$ mit dem Cuscore-Verfahren deutlich schneller entdeckt wird als mit der Gruppentechnik. Demgegenüber sind die $ARL_{\delta'}$ der Gruppentechnik bei kleinem ARL_0 und großem δ' um höchstens 0.5 kürzer als die des Cuscore-Verfahrens.

Tabelle 2 deutet an welchen weiteren Sensitivitätsgewinn man durch das Cusum-Verfahren gegenüber dem Cuscore-Verfahren erzielen kann. Allerdings handelt es sich bei den tabellierten $ARL_{1.25}$ (Tab. 2) um Idealwerte (bei vorgegebenem $\delta' = 1.25$), die zudem durch die Näherungsformel (46) um bis zu 8% unterschätzt werden.

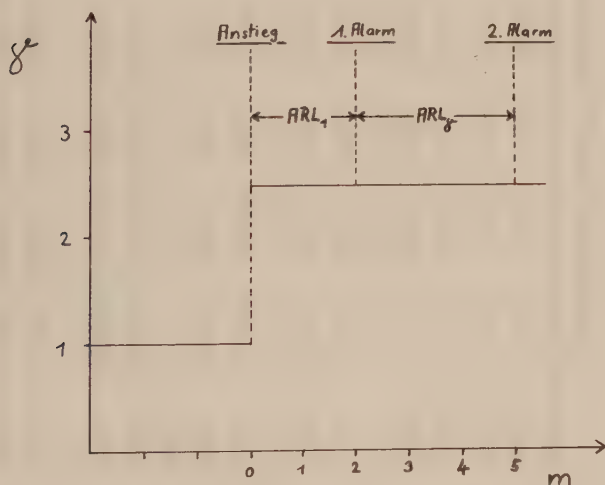


Abb. 2 Sprungartiger Inzidenzanstieg auf das 2.5-fache unmittelbar nach einer Fehlbildungsgeburt.

Tabelle 5

Durchschnittliche Analysenzahl (Fallzahl) von Cuscore-Verfahren und
Gruppentechnik zur Entdeckung sprungartiger Zunahmen (ARL_1)

Anstieg auf das δ^* -fache der normalen Mißbildungsrate

Methode	ARL_0	1.25	1.50	1.75	2.00	2.50	3.00	3.50	4.00	5.00	6.00	7.00
Cuscore	20	10.1	7.60	6.28	5.48	4.60	4.16	3.91	3.76	3.60	3.54	3.51
Sets	20	11.0	8.15	6.62	5.71	4.75	4.29	4.06	3.93	3.82	3.78	3.77
Cuscore	50	23.6	15.4	11.4	9.21	6.92	5.80	5.16	4.77	4.33	4.12	4.01
Sets	50	26.0	17.1	12.6	10.0	7.29	6.00	5.29	4.87	4.44	4.25	4.17
Cuscore	100	40.6	23.8	16.6	12.9	9.28	7.59	6.65	6.08	5.44	5.12	4.96
Sets	100	46.7	28.1	19.4	14.7	10.0	7.93	6.83	6.18	5.54	5.26	5.14
Cuscore	200	67.8	35.5	23.2	17.3	12.0	9.60	8.30	7.52	6.65	6.21	5.98
Sets	200	83.0	45.4	29.2	21.0	13.5	10.2	8.57	7.63	6.71	6.32	6.14
Cuscore	500	133	58.7	34.8	24.6	16.0	12.4	10.5	9.41	8.17	7.55	7.22
Sets	500	178	85.9	50.4	33.8	19.5	13.9	11.2	9.67	8.20	7.58	7.29

Tabelle 6

Durchschnittliche Analysenzahl (Fallzahl) von Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik zwischen Alarmen unter epidemischen Bedingungen (ARL_p)

δ^* -faches der normalen Mißbildungsrate

Methode	ARL_0	1.25	1.50	1.75	2.00	2.50	3.00	3.50	4.00	5.00	6.00	7.00
Cuscore	20	13.3	10.3	8.61	7.60	6.47	5.89	5.55	5.35	5.15	5.06	5.03
Sets	20	13.2	10.0	8.28	7.25	6.15	5.62	5.34	5.20	5.06	5.02	5.01
Cuscore	50	27.2	18.2	13.8	11.3	8.63	7.32	6.56	6.09	5.56	5.30	5.16
Sets	50	28.3	18.9	14.2	11.4	8.49	7.09	6.31	5.85	5.38	5.17	5.08
Cuscore	100	45.4	27.5	19.6	15.4	11.3	9.38	8.28	7.60	6.84	6.46	6.26
Sets	100	49.5	30.3	21.2	16.3	11.4	9.13	7.94	7.25	6.55	6.25	6.12
Cuscore	200	74.0	39.8	26.7	20.3	14.3	11.6	10.1	9.18	8.16	7.65	7.37
Sets	200	86.2	47.8	31.2	22.8	14.9	11.5	9.75	8.75	7.77	7.35	7.17
Cuscore	500	140	63.5	38.6	27.6	18.4	14.4	12.3	11.1	9.66	8.96	8.57
Sets	500	181	88.6	52.5	35.6	21.0	15.2	12.3	10.8	9.23	8.58	8.28

4.2 ARLs bei log-linearem Inzidenzanstieg

Nimmt der Einfluß eines teratogenen Faktors zunächst langsam und erst mit der Zeit immer schneller zu, so ist dementsprechend mit einer anfänglich langsamen, später aber immer schnelleren Zunahme der Mißbildungsrate zu rechnen.

Als Modell dient hier ein logarithmisch-linearer Inzidenzanstieg [21] .

Es wird angenommen, daß die Mißbildungsrate nach jeder Analyse um den Faktor $\exp(\alpha)$ steigt, wobei α ($0.01 \leq \alpha \leq 0.50$) eine gewählte Konstante ist (siehe Abb. 3).

Zur Zeit der j-ten Analyse nach Beginn des log-linearen Inzidenzanstiegs beträgt demnach die Mißbildungsrate $\lambda(j)$:

$$\delta^*(j) = \exp(j \cdot \alpha) \quad (72)$$

$$\lambda(j) = \lambda_0 \exp(j \cdot \alpha) \quad (73)$$

Beginnt der log-lineare Anstieg, während sich die Frühwarnsysteme im stationären Zustand befinden, so wird er für $\alpha < 0.15$ durch das Cuscore-Verfahren im Mittel schneller entdeckt als durch die Gruppentechnik (siehe Tab. 7). Je größer ARL_0 und je kleiner α desto größer wird die Überlegenheit des Cuscore-Verfahrens.

Für $\alpha > 0.15$ ist die Gruppentechnik nur geringfügig schneller als das Cuscore-Verfahren (Differenz ≤ 0.65). Tabelle 8 zeigt, daß sich auch im Falle eines log-linearen Anstiegs aus dem Anfangszustand ($i = 0$),

nichts an der grundsätzlichen Überlegenheit des Cuscore-Verfahrens bei großen ARL_0 und kleinen α ändert.

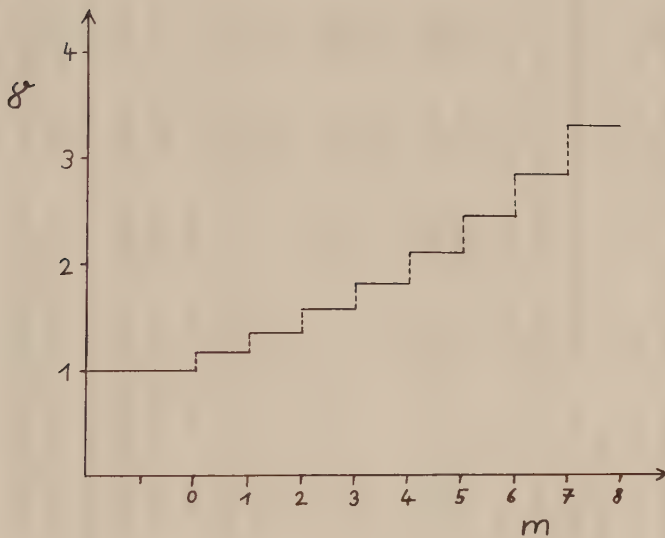


Abb. 3 Log-linearer Anstieg mit Zuwachsrates $\alpha = 0.15$

Tabelle 7

Durchschnittliche Analysenzahl von Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik
bis zur Entdeckung eines log-linearen Anstiegs (ARL_1)

Zuwachsrates α

Methode	ARL_0	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.07	0.10	0.15	0.20	0.30	0.50
Cuscore	20	12.3	10.6	9.55	8.79	8.21	7.36	6.52	5.67	5.14	4.52	3.97
Sets	20	13.2	11.3	10.1	9.20	8.53	7.57	6.62	5.68	5.12	4.49	4.04
Cuscore	50	24.3	18.8	15.9	14.0	12.6	10.8	9.17	7.60	6.68	5.65	4.74
Sets	50	25.9	20.0	16.8	14.7	13.2	11.2	9.38	7.67	6.67	5.57	4.71
Cuscore	100	34.0	24.7	20.2	17.5	15.7	13.2	11.0	9.07	7.95	6.72	5.70
Sets	100	37.0	26.7	21.7	18.6	16.5	13.7	11.3	9.07	7.86	6.58	5.65
Cuscore	200	43.7	30.3	24.3	20.8	18.5	15.4	12.8	10.5	9.18	7.81	6.70
Sets	200	48.7	33.2	26.3	22.2	19.5	16.0	13.0	10.4	8.99	7.58	6.62
Cuscore	500	55.9	37.1	29.3	24.8	21.8	18.0	14.9	12.1	10.6	9.08	7.86
Sets	500	64.1	41.5	32.1	26.7	23.1	18.7	15.1	12.0	10.3	8.76	7.72

Tabelle 8

Mittlere Analysenzahl von Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik bis zur
Entdeckung eines log-linearen Anstiegs, ausgehend vom Anfangszustand (M(0))

Zuwachsrates $\propto$

Methode	ARL ₀	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.07	0.10	0.15	0.20	0.30	0.50
Cuscore Sets	20	15.8	13.8	12.4	11.5	10.8	9.69	8.62	7.54	6.87	6.11	5.49
	20	15.6	13.4	12.1	11.1	10.3	9.26	8.18	7.11	6.47	5.77	5.28
Cuscore Sets	50	27.7	21.7	18.5	16.4	14.8	12.8	10.9	9.10	8.05	6.87	5.89
	50	28.1	21.9	18.5	16.3	14.7	12.6	10.6	8.78	7.71	6.53	5.62
Cuscore Sets	100	38.1	28.0	23.1	20.1	18.0	15.3	12.9	10.7	9.40	8.05	6.97
	100	39.4	28.7	23.4	20.2	18.0	15.1	12.5	10.2	8.93	7.58	6.63
Cuscore Sets	200	48.0	33.7	27.3	23.4	20.9	17.5	14.6	12.1	10.7	9.18	8.04
	200	51.0	35.2	28.0	23.8	21.0	17.3	14.2	11.5	10.1	8.61	7.64
Cuscore Sets	500	60.0	40.2	31.9	27.1	23.9	19.9	16.5	13.6	12.0	10.4	9.14
	500	66.2	43.3	33.6	28.1	24.5	20.0	16.2	13.0	11.4	9.75	8.70

4.3 Perzentilen der RL-Verteilung bei log-linearem Inzidenzanstieg

Bereits unter 3.8 wurde darauf hingewiesen, daß beim Vergleich von Frühwarnverfahren neben den ARLs möglichst auch die Perzentilen der RL-Verteilungen berücksichtigt werden sollten.

In den Abbildungen 4, 5 und 6 sind für drei ARL_0 (20, 100, 500) und drei α (0.01, 0.05, 0.15) die kumulativen Alarmwahrscheinlichkeiten $W(L \leq m)$ ausgehend vom stationären Zustand dokumentiert.

Die Kurven bestätigen im wesentlichen die unter 4.2 aufgrund der ARLs gezogenen Schlüsse.

Das Cuscore-Verfahren zeigt für Anstiege mit anfänglich geringen Zunahmen und später steil ansteigender Mißbildungsrate ($\alpha = 0.01$) deutliche Vorteile gegenüber der Gruppentechnik. Im Gegensatz zur Gruppentechnik bleibt die gesamte Information eines langsamen Anstiegs über weit mehr als n Analysen erhalten. Mit zunehmender Zahl der Analysen steigt die Wahrscheinlichkeit $W(L \leq m)$ für eine Alarmauslösung beim Cuscore-Verfahren schneller als bei der Gruppentechnik (vergl. Abb. 4, 5, 6).

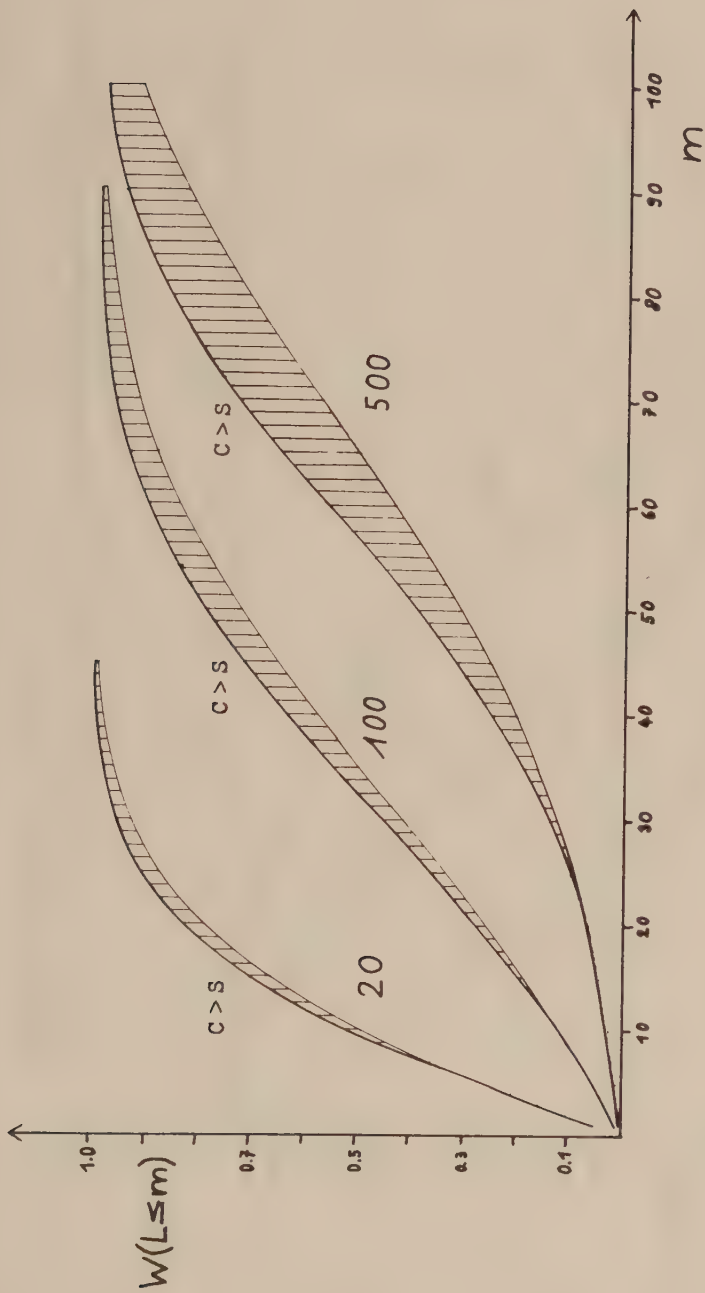


Abb. 4 Wahrscheinlichkeit für einen Alarm nach höchstens m Analysen bei log-linearem Inzidenzanstieg mit Zuwachsrates $\alpha = 0.01$ ($C = \text{Cuscore} / S = \text{Sets}$)

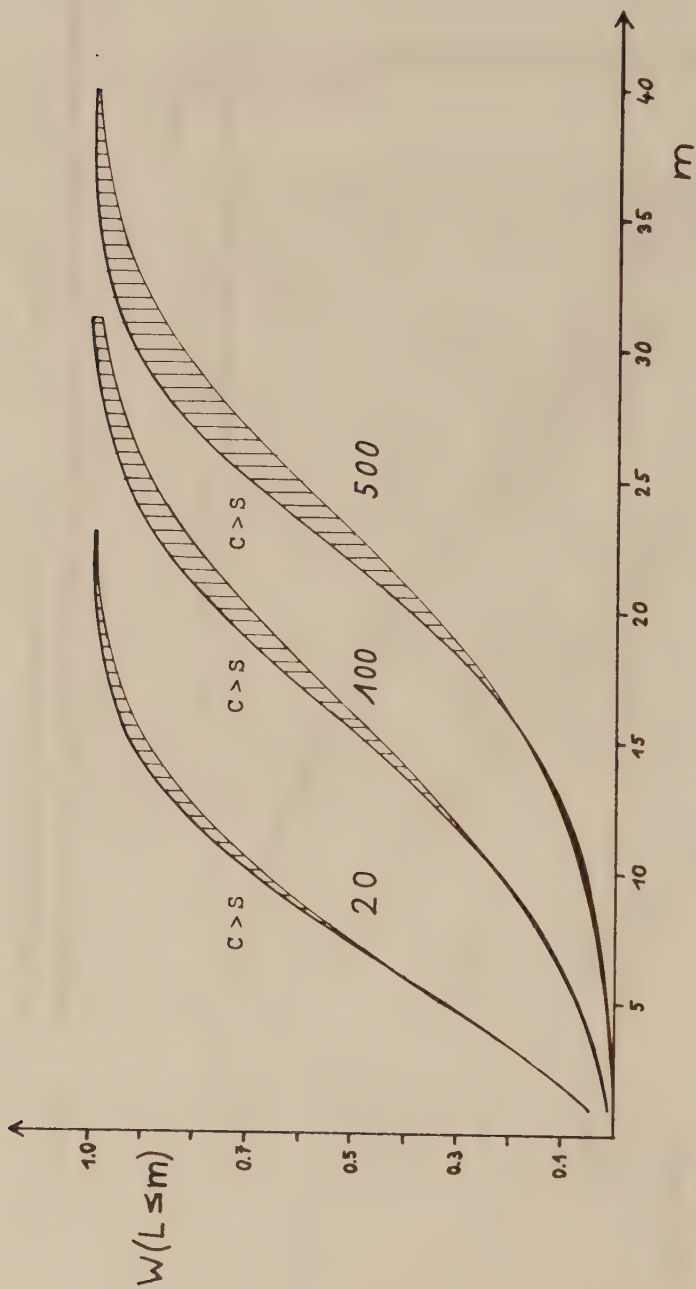


Abb. 5 Wahrscheinlichkeit für einen Alarm nach höchstens m Analysen bei log-linearem Inzidenzanstieg mit Zuwachsrates $\alpha = 0.05$ ($C = \text{Cuscore} / S = \text{Sets}$)

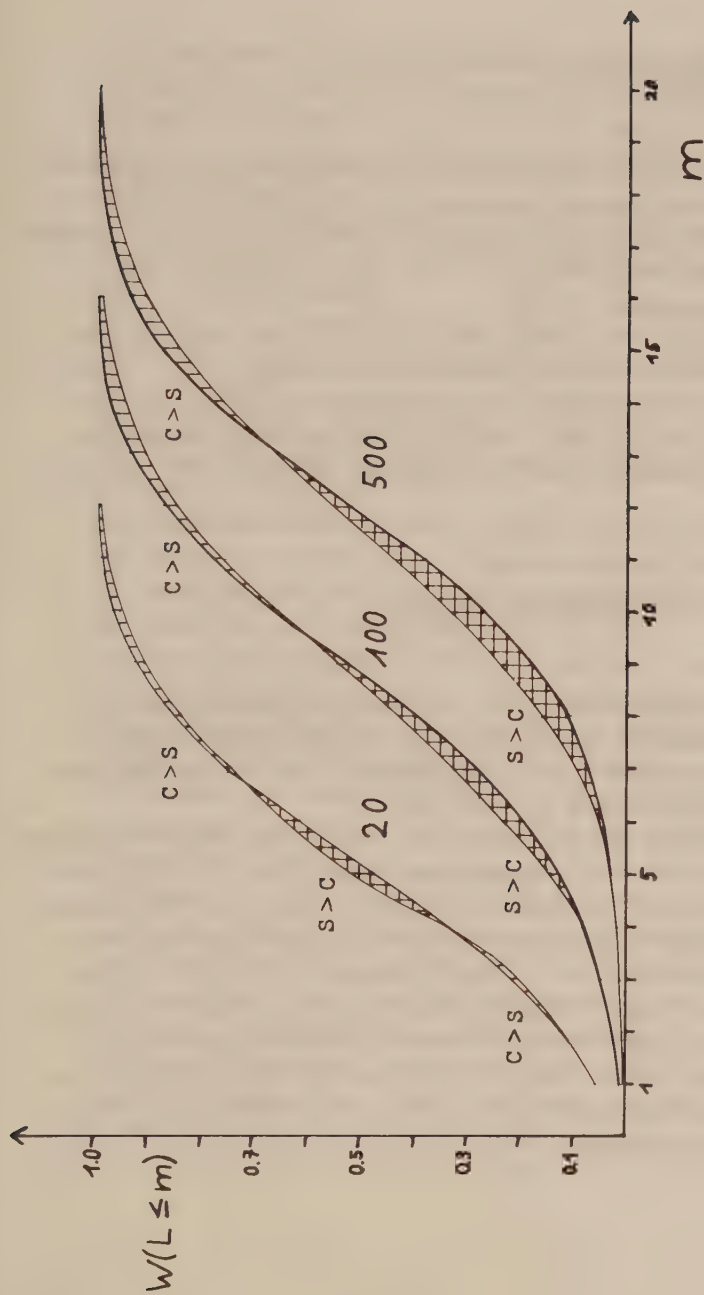


Abb. 6 Wahrscheinlichkeit für einen Alarm nach höchstens m Analysen bei log-linearem Inzidenzanstieg mit Zuwachsrates $\alpha = 0.15$ ($C = \text{Cuscore} / S = \text{Sets}$)

5 Diskussion

Methodik und Ergebnisse des durchgeführten Vergleichs zwischen Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik unterscheiden sich von früheren Untersuchungen statistischer Frühwarnverfahren [3, 6, 14, 25, 35, 44, 49, 50] , bzw. ergänzen diese.

Da Cuscore-Verfahren erst 1980 für die industrielle Qualitätskontrolle vorgeschlagen wurden [49] , sind sie in den älteren Übersichtsarbeiten nicht berücksichtigt [55, 60] . Im Bereich des Mißbildungsmonitoring werden Cuscore-Techniken bisher nicht benutzt.

5.1 Diskussion der Methodik

Die wenigen Vergleiche zwischen Frühwarntechniken bestehender Mißbildungsregister beschränken sich im wesentlichen auf Gruppentechnik (Sets technique) und Cusum-Verfahren [3, 14, 35] .

Barbujani und Calzolari [3] sowie Chen [14] vergleichen Cusum-Pläne zur Überwachung monatlicher bzw. vierteljährlicher Fallzahlen mit Sets-Plänen zur Überwachung von Intervallen zwischen aufeinanderfolgenden Fehlbildungsgeburten. Dieses Vorgehen ist nicht korrekt. Ein gültiger Vergleich der Frühwarntechniken erfordert gleiche Basisdaten (Intervalle oder Fallzahlen). Kenett und Pollak [35] vergleichen ein modifiziertes Cusum-Verfahren auf der Basis von Intervallen mit der Gruppentechnik.

Die angeführten Arbeiten beschränken sich auf den Vergleich der ARL_{γ} bei vorgegebenen sprungartigen Inzidenzanstiegen. Dies gilt für die meisten Arbeiten aus dem weiteren Gebiet der statistischen Qualitätskontrolle.

Demgegenüber ermöglicht der Markov-Ketten-Ansatz die Berücksichtigung von Perzentilen und Parametern der RL-Verteilung.

Page [55, 56] hatte bereits 1954/55 konventionelle und modifizierte Shewhart-Technik durch Markov-Ketten beschrieben.

Brook und Evans [12] zeigten, daß auch die Eigenschaften von Cusum-Kontrollplänen durch Markov-Ketten darstellbar sind.

Mit dem zunehmenden Einsatz kleiner leistungsfähiger Computer hat der Markov-Ketten-Ansatz seitdem bei der Analyse statistischer Frühwarnverfahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Auf der Basis des Markov-Ketten-Ansatzes verglich Bissel [6] ARLs und weitere Verteilungsparameter von Shewhart-Methode, modifizierter Shewhart-Technik und Cusum-Technik bei linearen Trends.

Grundsätzlich lassen sich mit der gleichen Methode auch Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik (Sets technique) vergleichen.

Zusätzlich wird in der vorliegenden Arbeit erstmals die stationäre Verteilung der Frühwarnverfahren berücksichtigt. Dies ermöglicht es mittels Formel (27) genauere Werte für die Analysenzahl zwischen Auftreten und Entdeckung eines Inzidenzanstiegs anzugeben. Der Sensitivitätsquotient SQ (71) bzw. das Verhältnis (ARL_1 / ARL_{γ}) kann auch für die Parameterwahl herangezogen werden.

Die Parameterwahl mit gleichem n und ARL_0 für das sequentielle Cuscore-Verfahren und die nicht-sequentielle Gruppentechnik (Tab. 4) gestattet es genau zu quantifizieren, welche Vorteile sich aus der Anwendung des sequentiellen Prinzips ergeben.

Die Zugrundelegung der kontinuierlichen Exponentialverteilung ermöglicht es dabei die zugehörigen k -Werte beider Verfahren so zu bestimmen, daß die ARL_0 exakt gleich sind. Da sowohl Cuscore-Verfahren als auch Gruppentechnik in der vorgestellten Form, lediglich das Verhältnis binomialer Wahrscheinlichkeiten $p/(1-p)$ in aufeinanderfolgenden "Bernoulli-Experimenten" (= Analysen) kontrollieren, sind die Ergebnisse des Vergleichs grundsätzlich auch für andere Wahrscheinlichkeitsverteilungen gültig.

Der zusätzliche Vorteil der Cusum-Technik, der aus der vollständigen Berücksichtigung der Beobachtungsdaten resultiert, ergibt sich dann als Unterschied in der Leistungsfähigkeit von Cusum-Technik und Cuscore-Verfahren.

Dieses Vorgehen ermöglicht es abzuschätzen welcher Effektivitätsgewinn sich aus der Berücksichtigung beider Prinzipien ergibt.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Vergleich 4.1 zeigt deutlich, daß insbesondere kleine sprungartige Zunahmen der Mißbildungsrate bei steigendem ARL_0 mit der Cuscore-Methode zunehmend schneller entdeckt werden als mit der Gruppentechnik.

Zahlreiche Untersuchungen belegen die Überlegenheit sequentieller Verfahren bei sprungartigen Inzidenzänderungen und großem ARL_0 [25, 35, 49, 50, 60] . Kenett und Pollak [35] zeigen, daß die Gruppentechnik einer modifizierten Cusum-Technik (vergl. 3.4) bei sprungartigen Inzidenzanstiegen unterlegen ist. Chen vergleicht in einer noch nicht veröffentlichten Arbeit ebenfalls Cusum-Verfahren und Gruppentechnik. [19] .

In der Praxis ist bei regelmäßig durchgeführten Analysen nicht unbedingt mit sprungartigen Zunahmen der Mißbildungsraten zu rechnen [14] . Wenigstens ebenso plausibel ist es, einen zumindest anfangs allmählichen Inzidenzanstieg anzunehmen.

Bissel [6] stellte fest, daß das Cusum-Verfahren bei linearem Anstieg gegenüber konventioneller und modifizierter Shewhart-Technik nicht so große Vorteile aufweist, wie bei sprungartigem Inzidenzanstieg. Insgesamt schloß Bissel jedoch auf eine deutliche Überlegenheit der Cusum-Technik, zumal sich mit Hilfe des Cusum-Verfahrens gleichzeitig Ausmaß und Beginn des linearen Trends abschätzen lassen [7] . Die Verwendung zusätzlicher Methoden zur Feststellung des Anstiegsbeginns [57] entfällt dabei.

Die vorliegende Untersuchung von Cuscore-Verfahren und Gruppentechnik bei log-linearen Trends zeigt, daß schon allein durch Anwendung des sequentiellen Prinzips die Frühwarnfunktion entscheidend verbessert wird. Mit sequentiellen Verfahren ist es leichter Zunahmen der Mißbildungsrate bereits in der Anlaufphase einer Epidemie, vor Auftreten exponentieller Zuwachsraten zu entdecken.

Während das Cuscore-Verfahren mit klassifizierten Daten arbeitet (kurze/lange Intervalle bzw. kleine/gro-

ße Fallzahlen), erfaßt die Cusum-Technik die Beobachtungsdaten vollständig und ist daher sensitiver. (vergl. 3.4).

Die Arbeiten von Munford [49] sowie Ncube und Woodall [50] zeigen, ebenso wie der Vergleich von Tabelle 2 mit Tabellen 5/6, deutliche Vorteile für das Cusum-Verfahren bei kleinen sprungartigen Zunahmen und $ARL_0 \geq 100$. Es ist anzunehmen, daß bei entsprechender Parameterwahl, die Cusum-Technik der Cuscore-Prozedur auch bei anderen Anstiegsarten überlegen ist.

Trotzdem hat das Cuscore-Verfahren wesentliche Vorteile gegenüber der Cusum-Technik:

Das Cuscore-Verfahren kann mittels verteilungsunabhängiger expliziter Formeln bzw. Tabelle 1 leicht implementiert werden. Dagegen müssen die Parameter des Cusum-Verfahrens, zumindest bei der Überwachung nicht exponentialverteilter Intervalle, durch aufwendige Verfahren ermittelt werden.

Außerdem sind Cuscore-Überwachungspläne wesentlich weniger Ausreißer-empfindlich als Standard-Cusum-Pläne. Standard-Cusum-Pläne reagieren besonders empfindlich, wenn die Randbereiche der angenommenen Wahrscheinlichkeitsverteilungen von den tatsächlichen abweichen.

Die Implementierung robuster Cusum-Pläne ist relativ aufwendig [44]. Dagegen können für das Cuscore-Verfahren Referenzwerte im Bereich des Median gewählt werden (Tab. 1: $0.36 \leq p \leq 0.71$), so daß wegen der Klassifizierung der Beobachtungsdaten die Perzentilen der Randbereiche vernachlässigbar sind.

Darüberhinaus erfordert die Überwachung eines binomialen Aufspaltungsverhältnisses zur Parameterbestimmung keine aufwendigen Anpassungstests. Es muß lediglich nachgewiesen werden, daß aufeinanderfolgende Beobachtungen $X_1, X_2, \dots$ bzw. $T_1, T_2, \dots$ als Realisationen

unabhängiger Zufallsgrößen mit konstantem Aufspaltungs-verhältnis $W(X < R)/W(X \geq R)$ bzw. $p/(1-p)$ betrachtet werden können. Liegt p nahe bei 0.5 (wie für die Parameter in Tab. 1) so ist dieser Nachweis schon mit relativ kleinen Beobachtungszahlen möglich [54] . Aus diesen Überlegungen ergeben sich einige Faustregeln, welche die Implementierung effektiver Frühwarnsysteme erleichtern.

5.3 Empfehlungen für die Implementierung von Frühwarnsystemen.

Organisatorische Hinweise zur Einrichtung von Frühwarnsystemen auf Registerbasis findet man insbesondere bei Oakley [52] sowie im Eurocat Guide [15] .

Die Mißbildungsraten sollten in jedem Fall mit einem sequentiellen Verfahren überwacht werden.

Für eine landesweite zentrale Überwachung von Mißbildungsraten wird die bewährte Cusum-Technik empfohlen [15, 31, 73] .

Für multizentrische Krankenhaus-gestützte Frühwarnsysteme bietet sich als Alternative zur Cusum-Technik das Cuscore-Verfahren an. Das Cuscore-Verfahren ist ebenso leicht zu implementieren wie die nicht-sequentielle Gruppentechnik, ermöglicht aber eine schnellere Entdeckung kleiner Inzidenzanstiege.

Deshalb wird empfohlen, anstelle der im Eurocat Guide [15] vorgeschlagenen Gruppentechnik (Sets technique) künftig das Cuscore-Verfahren zu verwenden.

Die einzelnen Fehlbildungsraten sollten entweder nach jeder gleichartigen Fehlbildungsgeburtsart oder aber in

monatlichen, mindestens jedoch vierteljährlichen Abständen analysiert werden. Liegen die mittleren monatlichen bzw. vierteljährlichen Fallzahlen der registrierten Mißbildungskategorien durchweg unter 1, so ist es empfehlenswert die Zeitintervalle (Tage) zwischen aufeinanderfolgenden Mißbildungsgeburten zu überwachen. Bei durchschnittlichen, monatlichen (vierteljährlichen) Fallzahlen über 1 bietet sich aus praktischen Gründen (höhere monatliche Analysenzahl bei Überwachung von Intervallen) die Analyse monatlicher (vierteljährlicher) Fallzahlen an.

Zur Überwachung monatlicher Fallzahlen ist das Cuscore-Verfahren nur in Kombination mit der Shewhart-Methode geeignet (siehe 3.6). Das kombinierte Verfahren zeigt hinsichtlich der Robustheit kaum Vorteile gegenüber der Cusum-Technik. Andererseits können die Parameter der sensitiveren Cusum-Technik für diskrete und normalverteilte Zufallsgrößen leicht mit Tabellen oder Nomogrammen ermittelt werden (siehe 3.4). Deshalb wird empfohlen monatliche Fallzahlen grundsätzlich mit der Cusum-Technik zu analysieren. Dagegen sollte man das Cuscore-Verfahren verwenden, wenn man Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Fehlbildungsgeburten überwacht und ohne Computer auskommen will. In jedem Fall ist es empfehlenswert durch zweiseitige Überwachung sowohl Zu- als auch Abnahmen der Mißbildungsrate zu erfassen [29] .

Sind Qualität und Zuverlässigkeit der erhobenen Daten relativ schlecht, so bieten sich als Alternative nicht-parametrische Verfahren an [11] .

5.4 Möglichkeiten und Grenzen von Frühwarnsystemen

Die diskutierten Frühwarnverfahren lassen sich zur Inzidenzkontrolle beliebiger Krankheiten einsetzen. Das Cuscore-Verfahren ist wegen seiner einfachen Handhabung für den Arzt besonders geeignet.

Zum Zwecke der Qualitätskontrolle könnte beispielsweise die Häufigkeit von Nosokomialinfektionen auf den Stationen einer Klinik überwacht werden. Patienten mit bzw. ohne Nosokomialinfekt würde man bei der Entlassung mit (+1) bzw. (-1) bewerten. Nach Feststellung der Normalinzidenz kann die Häufigkeit, unter Annahme gleichen individuellen Risikos, mit dem Cuscore-Verfahren kontrolliert werden.

Die Effektivität derartiger Frühwarnsysteme hängt entscheidend von der Qualität der erhobenen Basisdaten ab. Bezogen auf das Mißbildungs-Monitoring heißt das, daß es nur dann sinnvoll ist Mißbildungsinzidenzen zu kontrollieren, wenn deren Vorhandensein bei den einzelnen Individuen zuverlässig diagnostiziert wird. Dazu braucht man gut geschultes Personal.

Mißbildungen innerer Organe sowie rein funktionelle Abnormitäten (Enzymdefekte), deren Auswirkungen erst im späteren Leben offenbar werden, können mittels körperlicher Untersuchung und einfacher Screening-Tests während der Perinatalperiode oft nicht festgestellt werden.

Aborte und perinatale Todesfälle, die als schlimmste Form der Mißbildung gelten [67], werden von vielen bestehenden Mißbildungsregistern nicht überwacht. Niedriges Geburtsgewicht ist häufig mit funktionellen Schädigungen verbunden.

Aus diesen Gründen ist es ratsam, zusätzlich zu den

gut diagnostizierbaren strukturellen Mißbildungen auch die perinatale Mortalität und Gewichtsretardierungen zu registrieren [52] .

Selbst wenn es organisatorisch möglich ist, funktionelle Schädigungen in die Überwachung einzubeziehen, so bleibt der prinzipielle Nachteil aller Frühwarnsysteme, daß sie erst auf eine Erhöhung der Fehlbildungsrate reagieren, statt diese Zunahme von vornherein zu verhindern. Erhöht sich die Inzidenz spät diagnostizierbarer teratogen bedingter Defekte, so kann die Latenzphase zwischen Wirksamwerden und Entdeckung des Teratogens 10 Jahre und länger gedauert haben.

Primärprävention zur Senkung der aktuellen Mißbildungsraten erfordert geeignete Verfahren zur Beurteilung der teratogenen Potenz natürlicher und künstlicher Umwelteinflüsse [4] . Solange solche Verfahren nicht zur Verfügung stehen, bleiben Frühwarnsysteme auf der Basis von Mißbildungsregistern wichtige Werkzeuge der Schadensbegrenzung.

6 Zusammenfassung

Nach einer kurzen Darstellung methodischer Grundlagen werden, ausgehend von der Shewhart-Methode drei weiterentwickelte Frühwarntechniken (Gruppentechnik, Cuscore-Verfahren, Cusum-Technik) beschrieben. Die Eigenschaften dieser Verfahren lassen sich mittels diskreter Markov-Ketten auf einfache Weise untersuchen. Im Gegensatz zu Gruppentechnik und Cusum-Verfahren wird das Cuscore-Verfahren noch nicht zur Überwachung von Mißbildungsraten eingesetzt. Diese neue sequentielle Methode wird mit der Gruppentechnik bei sprunghaftigen und loglinearen Anstiegen der Fehlbildungsraten verglichen.

Das Cuscore-Verfahren ist ebenso leicht zu implementieren wie die nicht sequentielle Gruppentechnik, ermöglicht aber eine schnellere Entdeckung geringer Zunahmeraten. Daneben ist das Cuscore-Verfahren robuster und leichter zu handhaben als die sensitivere Cusum-Technik. Deshalb eignet sich das Cuscore-Verfahren besonders für ein Krankenhaus-gestütztes multizentrisches Frühwarnsystem, wie es z.B. im Rahmen der Bayerischen Perinatalerhebung vorstellbar ist. Für eine landesweite zentrale Überwachung von Mißbildungsraten ist dagegen die Cusum-Technik vorteilhafter.

7 Literaturverzeichnis

1. Ament, R.P.:
Re-analysis of seasonal trend in incidence of
Down's syndrome in West Jerusalem.
Amer. J. Epidem. 103 (1976), 342 - 343.
2. Anscombe, F.J., Page, E.S.:
Sequential tests for binomial and exponential
populations.
Biometrika 41 (1954), 252 - 253.
3. Barbujaani, G., Calzolari, E.:
Comparison of two statistical techniques for
the surveillance of birth defects through a
Monte Carlo Simulation.
Statistics in Medicine 3 (1984), 239 - 247.
4. Bishop, J.B.:
Reducing the incidence of congenital malformations
through mutagenesis risk assessment: Considerations
for future research.
Progr. clin. biol. Res. 163 C (1985), 409 - 413.
5. Bissel, A.F.:
Cusum techniques for quality control.
Applied Statistics 18 (1972), 1 - 30.
6. Bissel, A.F.:
The performance of control charts and cusums
under linear trend.
Applied Statistics 33 (1984), 145 - 151.

7. Bissel, A.F.:
Estimation of linear trend from a cusum chart
or tabulation.
Applied Statistics 33 (1984), 152 - 157.
8. Bjerkedal, T., Bakketeig, L.S., Lillestøl, J.:
Endringer i forekomsten av medfødte misdannelser,
prematuritet og dødfødsel. Et system for over-
vaking basert på den medisinske fødselsmelding
i Norge. (Changes in incidence of congenital mal-
formations, premature births and stillbirths. A
surveillance system based on medical registration
of birth in Norway).
Norway, University of Bergen (1971).
9. Bjerkedal, T., Bakketeig, L.S.:
Surveillance of congenital malformations and
other conditions of the newborn.
Int. J. Epidem. 4 (1975), 31 - 36.
10. Bratley, P., Bennett, L.F., Schrage, L.E.:
A guide to simulation.
Springer, New York-Berlin-Heidelberg-Tokyo (1983).
11. Brockett, P.L., Kemperman, J.H.B.:
Statistical recognition of trends in health
monitoring systems.
Meth. Inform. Med. 19 (1980), 106 - 112.
12. Brook, D., Evans, D.A.:
An approach to the probability distribution of
cusum run length.
Biometrika 59 (1972), 539 - 549.

13. Chen, R.:
A surveillance system for congenital malformations.
J. Amer. stat. Ass. 73 (1978), 323 - 327.
14. Chen, R.:
Statistical techniques in birth defects surveillance systems. In: Klingberg, M.A. (Ed.): Contributions to epidemiology and biostatistics.
(Karger: Basel 1979), 184 - 189.
15. Chen, R., McDowall, M., Terzian, E., Weatherall, J.A.C.:
Eurocat Guide to Monitoring Methods for Malformation Registries, EEC Concerted Action Project Eurocat.
(Bruxelles 1983).
16. Chen, R., Mantel, N., Klingberg, M.A.:
A study of three techniques for time-space clustering in Hodgkin's disease.
Statistics in Medicine 3 (1984), 173 - 184.
17. Chen, R.:
Detection and investigation of subtle epidemics.
Progr. clin. biol. Res. 163 B (1985), 39 - 43.
18. Chen, R.:
Revised values for the parameters of the sets technique for monitoring the incidence rate of a rare disease.
Meth. Inform. Med. 25 (1986), 47 - 49.
19. Chen, R.:
The relative efficiency of the sets and the cusum techniques in monitoring the rate of a rare event.
(Zur Veröffentlichung eingereicht).

20. Cinlar, E.:
Introduction to stochastic processes.
Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J. 1975.
21. Cox, D.R., Lewis, P.A.W.:
The statistical analysis of series of events.
Methuen, London 1968.
22. Dobben de Bruyn, C.S., van:
Cumulative sum tests: Theory and practice.
In: Griffins Statistical Monographs and Courses,
No. 24.
Griffin, London 1968.
23. Edmonds, L.D., Layde, P.M., James, L.M., Flynt,
J.W., Erickson, J.D., Oakley, G.P., Jr.:
Congenital malformations surveillance:
Two American systems.
Int. J. Epidem. 10 (1981), 247 - 252.
24. Ewan, W.D., Kemp, K.W.:
Sampling inspection of continuous processes with
no autocorrelation between successive results.
Biometrika 47 (1960), 363 - 380.
25. Ewan, W.D.:
When and how to use cu-sum charts.
Technometrics 5 (1963), 1 - 22.
26. Flynt, J.W., Jr.:
Trends in surveillance of congenital malformations.
In: Congenital Defects: New Directions in Research.
Academic Press, New York 1974, 119 - 128.

27. Flynt, J.W., Jr.:
Techniques for assessing teratogenic effects:
epidemiology.
Environ. Hlth. Perspect. 18 (1976), 117 - 123.
28. Harlap, S.:
A time-series analysis of the incidence of
Down's syndrome in West Jerusalem.
Amer. J. Epidem. 99 (1974), 210 - 217.
29. Hasford, J., Selbmann, H.K.:
Mißbildungsregister - Möglichkeiten und Grenzen.
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Statistik und Biomathematik der Ludwigs-Maximilian-
Universität München 1982.
30. Herrmann, D., Weber, M.:
Mathematik auf dem Commodore 64.
IWT-Verlag, Vaterstetten 1984.
31. Hill, G.B., Spicer, C.C., Weatherall, J.A.C.:
The computer surveillance of congenital
malformations.
Brit. med. Bull. 24 (1968), 215 - 218.
32. International Clearinghouse for Birth Defects
Monitoring Systems:
Annual Report 1980.
White Plains, NY: March of Dimes. (1982).
33. Johnson, N.L., Kotz, S.:
Discrete distributions.
Houghton Mifflin, Boston 1969.

34. Karkut, G.:
Einführung. In: Tagungsbericht: Frauenklinik im
Klinikum Steglitz, Berlin 1981, 7 - 11.
35. Kenett, R., Pollak, M.:
On sequential detection of a shift in the
probability of a rare event.
J. Amer. stat. Ass. 78 (1983), 389 - 395.
36. Khan, R.A.:
Wald's approximations to the average run length
in cusum procedures.
Jour. Statist. Planning and Inference 2 (1978),
63 - 77.
37. Knox, E.G., Lancashire, R.:
Detection of minimal epidemics.
Statistics in Medicine 1 (1982), 183 - 189.
38. Köhler, W.:
Die Negative Binomialverteilung und ihre Anwendung
in der Mutationsforschung.
In: Köpcke, W., Überla, K.: Biometrie - heute und
morgen. Bd 17 der Reihe: Medizinische Informatik
und Statistik.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1980, 155 - 166.
39. Lai, T.L.:
Control charts based on weighted sums.
Annals of Statistics 2 (1974), 134 - 147.
40. Lechat, M.F., Wals, P., de, Weatherall, J.A.C.:
European Economic Community's Concerted action on
congenital anomalies: The Eurocat project.
Progr. clin. biol. Res. 163 B (1985), 11 - 15.

41. Lee, E.T.:
Statistical methods for survival data analysis.
Lifetime Learning Publications, Belmont, Calif.,
USA 1980.
42. Lipschutz, S.:
Wahrscheinlichkeitsrechnung.
McGraw-Hill, Düsseldorf 1980, 126 - 151.
43. Lucas, J.M.:
Combined Shewhart-cusum quality control schemes.
Journal of Quality Technology 14 (1982), 51 - 59.
44. Lucas, J.M., Crosier, R.B.:
Robust cusum: A robustness study for cusum
quality control schemes.
Communications in Statistics A 11 (1982), 2669 - 2687.
45. Lucas, J.M., Crosier, R.B.:
Fast initial response for cusum quality control
schemes: Give your cusum a head start.
Technometrics 24 (1982), 199 - 205.
46. Mantel, M., Kryscio, R.J., Myers, M.H.:
Tables and formulas for extended use of the
Ederer-Myers-Mantel disease clustering procedure.
Amer. J. Epidem. 104 (1976), 576 - 584.
47. Mellin, G.W., Katzenstein, M.:
Increased incidence of malformations - chance
or change?
JAMA 187 (1964), 570 - 573.
48. Miller, J.R.:
Birth defects monitoring systems: An overview.
Cong. Anom. 17 (1977), 1 - 12.

49. Munford, A.G.:
A control chart based on cumulative scores.
Applied Statistics 29 (1980), 252 - 258.
50. Ncube, M.M., Woodall, W.H.:
A combined Shewhart-cumulative score quality control chart.
Applied Statistics 33 (1984), 259 - 265.
51. Neubert, D.:
In: Tagungsbericht: Frauenklinik im Klinikum Steglitz, Berlin 1981, 89 - 93.
52. Neubert, D.:
Diskussion. In: Tagungsbericht: Frauenklinik im Klinikum Steglitz, Berlin 1981, 95.
53. Oakley, G.P., Jr.:
Birth defects epidemiology and surveillance.
Progr. clin. biol. Res. 163 A (1985), 71 - 90.
54. O'Brien, P.C., Dyck, P.J.:
A runs test based on run lengths.
Biometrics 41 (1985), 237 - 244.
55. Page, E.S.:
Continuous inspection schemes.
Biometrika 41 (1954), 100 - 114.
56. Page, E.S.:
Control charts with warning lines.
Biometrika 42 (1955), 243 - 254.

57. Pettitt, A.N.:
A non-parametric approach to the change-point problem.
Applied Statistics 28 (1979), 126 - 132.
58. Robinson, P.B., Ho, T.Y.:
Average run lengths of geometric moving average charts by numerical methods.
Technometrics 20 (1978), 85 - 93.
59. Roberts, S.W.:
Control chart tests based on geometric moving averages.
Technometrics 1 (1959), 239 - 250.
60. Roberts, S.W.:
A comparison of some control chart procedures.
Technometrics 8 (1966), 411 - 430.
61. Rothman, K.J.:
Detecting cyclic variation.
Amer. J. Epidem. 104 (1976), 585 - 586.
62. Rowlands, R.J., Griffiths, K., Kemp, K.W.,
Nix, A.B.J., Richards, G., Wilson, D.W.:
Application of cusum techniques to the routine monitoring of analytical performance in clinical laboratories.
Statistics in Medicine 2 (1983), 141 - 145.
63. Rümke, C.L.:
How long is the wait for an uncommon event!
J. chron. Dis. 35 (1982), 561 - 564.

64. Sachs, L.:
Angewandte Statistik.
6. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-
Tokyo 1984.
65. Scheuch, E.K.:
Zur Methodik und Statistik der Dysmelieforschung.
Wien. med. Wschr. 15 (1967), 402 - 415.
66. Selbmann, H.K.:
In: Tagungsbericht: Frauenklinik im Klinikum
Steglitz, Berlin 1981, 21 - 22.
67. Selbmann, H.K.:
Diskussion.
In: Tagungsbericht: Frauenklinik im Klinikum
Steglitz, Berlin 1981, 94 - 95.
68. Shewhart, W.A.:
Economic control of quality of manufactured
product.
Macmillan, New York, 1931.
69. Spiegel, M.R.:
Statistik.
McGraw-Hill, Hamburg 1985, 283 - 312.
70. Tango, T.:
The detection of disease clustering in time.
Biometrics 40 (1984), 15 - 26.
71. Wald, A.:
Sequential Analysis.
Wiley, New York 1947.

72. Waldmann, K.H.:
Bounds to the distribution of the run length in
general quality-control schemes.
Statistische Hefte 27 (1986), 37 - 56.
73. Weatherall, J.A.C., Haskey, J.C.:
Surveillance of malformations.
Brit. Med. Bull. 32 (1976), 39 - 44.
74. Woodall, W.H.:
On the Markov chain approach to the two-sided
cusum procedure.
Technometrics 26 (1984), 41 - 46.
75. Woodward, R.H., Goldsmith, P.L.:
Cumulative sum techniques.
ICI Monograph No. 3., Oliver and Boyd, Edinburgh
1964.

8 Programme

PROGRAMM 1

```

100 PRINT" *** CUSCORE(1) *** "
110 PRINT
120 PRINT
140 INPUT" N :";N
150 INPUT" K :";K
220 DIM AA(N,N)
230 DIM A1(N,N)
240 DIM BB(N,N)
250 DIM GG(N,N)
260 DIM HH(N,N)
270 DIM BB(N,N)
275 DIM FM(4,N)
276 DIM KM(4,N)
280 DIM ZH(8,N)
310 DIM Y(11)
320 Y(0)=1
330 Y(1)=1.25:Y(2)=1.50:Y(3)=1.75:Y(4)=2.00:Y(5)=2.50
340 Y(6)=3.00:Y(7)=3.50:Y(8)=4.00:Y(9)=5.00:Y(10)=6.00:Y(11)=7.00
341 :
343 :
344 REM ++++++ (* HAUPTPROGRAMM *)
345 :
346 :
350 GOSUB 400
360 FOR ZL=0 TO 11
370 : GOSUB 1000
380 NEXT ZL
390 END
392 :
393 :
394 :
395 REM ++++++ (* UNTERPROGRAMME *)
396 :
397 :
398 :
400 REM ----- (* MATRIX P BESETZEN *)
430 P1=1-EXP(-K):P0=P1
440 P2=1-P1
500 FOR I=0 TO N-1
510 : FOR J=0 TO N
520 : : AA(I,J)=0
530 : : IF J=I-1 THEN AA(I,J)=P2
550 : : IF J=I+1 THEN AA(I,J)=P1
560 : : NEXT J
570 NEXT I
600 AA(0,0)=P2
640 FOR J=0 TO N
650 : AA(N,J)=AA(0,J)
660 NEXT J
700 REM ----- (* ZWEIERPOTENZEN VON P *)
750 FOR NR=1 TO 13
760 : FOR I=0 TO N

```

```

770   FOR J=0 TO N
780     S=0
790     FOR LL=0 TO N
800       S=S+AA(I,LL)*AA(LL,J)
810     NEXT LL
820     BB(I,J)=S
830   NEXT J
840 NEXT I
850   FOR I=0 TO N
860     FOR J=0 TO N
870       AA(I,J)=BB(I,J)
880     NEXT J
890   NEXT I
900 NEXT NR
910
920 OPEN 4,4
930 FOR I=0 TO N
940   PRINT#4
950   FOR J=0 TO N
960     BB(I,J)=INT(BB(I,J)*100000+0.5)/100000
970   PRINT#4, BB(I,J)
980   NEXT J
990 NEXT I
995 FOR NR=1 TO 6:PRINT#4:NEXT NR
999 CLOSE 4
999 RETURN
1000 REM ----- (* MATRIX (I-R) BESETZEN *)
1050 W1=Y(ZL)*K
1090 P1=1-EXP(-W1)
1100 P2=1-P1
1130 FOR I=0 TO N-1
1140   FOR J=0 TO N-1
1150     AA(I,J)=0
1160     IF J=I THEN AA(I,J)=1
1170     IF J=I-1 THEN AA(I,J)=-P2
1180     IF J=I+1 THEN AA(I,J)=-P1
1190     A(I,J)=AA(I,J)
1200   NEXT J
1210 NEXT I
1220 AA(0,0)=P1
1230 A(0,0)=P1
1300 REM ----- (* MATRIX-INVERSION *)
1400 FOR I=0 TO N-1
1410   S=0
1420   FOR J=0 TO N-1
1430     S=S+AA(J,I)
1440   NEXT J
1450   CC=S/(I+1) PRINT" CC =" ,CC
1460   FOR J=0 TO N-1
1470     FOR L=0 TO N-1
1480       IF J<L THEN AA(J,L)=AA(J,L) GOTO 1500
1490       AA(J,L)=AA(J,L)-CC
1500     NEXT L
1510   NEXT J

```

```

1520 : IF I>(N-2) THEN 1580
1530 : FOR J=0 TO N-1
1540 :   FOR L=0 TO N-1
1550 :     GG(J,L)=HH(J,L)
1560 :   NEXT L
1570 : NEXT J
1580 : FOR J=0 TO N-1
1590 :   FOR L=0 TO N-1
1600 :     S=0
1610 :     FOR LL=0 TO N-1
1620 :       S=S+A1(J,LL)*HH(LL,L)
1630 :     NEXT LL
1640 :     BB(J,L)=S
1650 :   NEXT L
1660 : NEXT J
1670 : FOR J=0 TO N-1
1680 :   FOR L=0 TO N-1
1690 :     AA(J,L)=BB(J,L)
1700 :   NEXT L
1710 : NEXT J
1720 NEXT I
1730 FOR I=0 TO N-1
1735 : FM(1,I)=0
1740 : FOR J=0 TO N-1
1750 :   GG(1,J)=GG(1,J)/CC
1760 :   FM(1,I)=FM(1,I)+GG(1,J)
1770 : NEXT J
1775 : PRINT" FM( 1,";I;" ) = ",FM(1,I)
1780 NEXT I
1800 REM ----- ( * ZENTRALE MOMENTE * )
1810 FOR I=0 TO N-1
1820 : FOR J=0 TO N-1
1830 :   IF J=I THEN GG(I,J)=GG(I,J)-1
1840 : NEXT J
1850 NEXT I
1860 FOR NR=2 TO 4
1870 : FOR I=0 TO N-1
1880 :   FM(NR,I)=0
1890 :   FOR J=0 TO N-1
1900 :     FM(NR,I)=FM(NR,I)+NR*FM(NR-1,J)*GG(I,J)
1910 :   NEXT J
1920 : NEXT I
1930 NEXT NR
1940 FOR I=0 TO N-1
1950 : KM(1,I)=FM(1,I)
1960 : KM(2,I)=FM(2,I)+FM(1,I)
1970 : KM(3,I)=FM(3,I)+3*FM(2,I)+FM(1,I)
1980 : KM(4,I)=FM(4,I)+6*FM(3,I)+7*FM(2,I)+FM(1,I)
1990 : ZM(1,I)=KM(1,I)
2000 : ZM(2,I)=KM(2,I)-(KM(1,I))^2
2010 : ZM(3,I)=KM(3,I)-3*KM(2,I)*KM(1,I)+2*(KM(1,I))^3
2020 : ZM(4,I)=KM(4,I)-4*KM(3,I)*KM(1,I)+6*KM(2,I)*KM(1,I)^2-3*(KM(1,I))^4
2030 : ZM(5,I)=50R(ZM(2,I))
2040 : ZM(6,I)=ZM(5,I)/ZM(1,I)

```

```

2050 : ZM(7,I)=ZM(3,I)/(ZM(5,I)+3
2060 : ZM(8,I)=ZM(4,I)/(ZM(2,I)+2-3
2070 NEXT I
2140 DF=0
2150 FOR I=0 TO N-1
2160 : DF=DF+B0(0,I)*ZM(1,I)
2170 NEXT I
2180 DF=DF+B0(0,N)*ZM(1,0)
2300 REM ----- (* ERGEBNISSE AUSDRUCKEN *)
2310 OPEN 4,4
2320 A$=CHR$(16):B$=CHR$(14):C$=CHR$(15)
2330 PRINT#4," *** CUSCORE(1) *** "
2340 PRINT#4
2360 PRINT#4
2370 PRINT#4," N :";N
2375 PRINT#4," K :";K
2380 PRINT#4
2385 PRINT#4," P :";P0:A$,"40","P1 :";P1
2390 PRINT#4
2400 IF Y(ZL)=1 THEN PRINT#4," BASELINE":ELSE:PRINT#4," ANSTIEG :";Y(ZL)
2410 PRINT#4
2420 PRINT#4,"-----"
2430 PRINT#4,"          F          SA          VK          CS          EZ"
2440 PRINT#4,"-----"
2460 FOR I=0 TO N-1
2470 PRINT#4," ";I:A$;"05";"I";
2480 PRINT#4,A$;"08";INT(ZM(1,I)*100+0.5)/100;
2490 PRINT#4,A$;"19";INT(ZM(5,I)*100+0.5)/100;
2500 PRINT#4,A$;"30";INT(ZM(6,I)*100+0.5)/100;
2510 PRINT#4,A$;"41";INT(ZM(7,I)*100+0.5)/100;
2520 PRINT#4,A$;"52";INT(ZM(8,I)*100+0.5)/100
2530 NEXT I
2550 PRINT#4,"-----"
2600 PRINT#4," DF :";INT(DF*100+0.5)/100;
2610 PRINT#4,A$;"20","% :";INT(DF*B0(0,N)*100000+0.5)/100000
2700 PRINT#4,"-----"
2710 PRINT#4,"          %          P"
2720 PRINT#4,"-----"
2740 FOR I=0 TO N-1
2750 PRINT#4," ";I:A$;"05";"I";
2770 PRINT#4,A$;"08";INT(ZM(1,I)*B0(0,N)*100000+0.5)/100000;
2800 PRINT#4,A$;"19";INT(B0(0,I)*100000+0.5)/100000
2810 NEXT I
2820 PRINT#4,"-----"
2850 FOR NR=1 TO 5:PRINT#4:NEXT NR
2870 CLOSE 4
2900 RETURN

```

READY.

PROGRAMM 2

```
100 PRINT " *** SETS *** "
110 PRINT
120 PRINT
140 INPUT " N : " ; N
150 INPUT " K : " ; K
220 DIM AA(N,N)
230 DIM A1(N,N)
240 DIM BB(N,N)
250 DIM GG(N,N)
260 DIM HH(N,N)
270 DIM BB(N,N)
275 DIM FM(4,N)
276 DIM KM(4,N)
280 DIM ZM(8,N)
310 DIM Y(11)
320 Y(0)=1
330 Y(1)=1.25:Y(2)=1.50:Y(3)=1.75:Y(4)=2.00:Y(5)=2.50
340 Y(6)=3.00:Y(7)=3.50:Y(8)=4.00:Y(9)=5.00:Y(10)=6.00:Y(11)=7.00
341 :
343 :
344 REM ++++++ (* HAUPTPROGRAMM *)
345 :
346 :
350 GOSUB 400
360 FOR ZL=0 TO 11
370 : GOSUB 1000
380 NEXT ZL
390 END
392 :
393 :
394 :
395 REM ++++++ (* UNTERPROGRAMME *)
396 :
397 :
398 :
400 REM ----- (* MATRIX P BESETZEN *)
430 P1=1-EXP(-K):P0=P1
440 P2=1-P1
500 FOR I=0 TO N-1
510 : FOR J=0 TO N
520 : AA(I,J)=0
530 : IF J=0 THEN AA(I,J)=P2
550 : IF J=I+1 THEN AA(I,J)=P1
560 : NEXT J
570 NEXT I
640 FOR J=0 TO N
650 : AA(N,J)=AA(0,J)
660 NEXT J
700 REM ----- (* ZWEIERPOTENZEN VON P *)
750 FOR NR=1 TO 10
760 : FOR I=0 TO N
770 : : FOR J=0 TO N
```

```

780 :      S=0
790 :      FOR LL=0 TO N
800 :          S=S+AA(I,LL)*AA(LL,J)
810 :          NEXT LL
820 :          B0(I,J)=S
830 :      NEXT J
840 : NEXT I
850 : FOR I=0 TO N
860 :     FOR J=0 TO N
870 :         AA(I,J)=B0(I,J)
880 :     NEXT J
890 : NEXT I
900 NEXT NR
910 :
920 OPEN 4,4
930 FOR I=0 TO N
935 : PRINT#4
940 : FOR J=0 TO N
950 :     S0=INT(B0(I,J)*100000+0.5)/100000
960 :     PRINT#4,B0(I,J);
970 : NEXT J
980 NEXT I
985 FOR NR=1 TO 6:PRINT#4:NEXT NR
990 CLOSE 4
999 RETURN
1000 REM ----- (* MATRIX (I-R) BESETZEN *)
1050 W1=Y(2L)*K
1090 P1=1-EXP(-W1)
1100 P2=1-P1
1130 FOR I=0 TO N-1
1140 : FOR J=0 TO N-1
1150 :     AA(I,J)=0
1160 :     IF J=I THEN AA(I,J)=1
1170 :     IF J=0 THEN AA(I,J)=-P2
1180 :     IF J=I+1 THEN AA(I,J)=-P1
1190 :     A1(I,J)=AA(I,J)
1200 : NEXT J
1210 NEXT I
1220 AA(0,0)=P1
1230 A1(0,0)=P1
1380 REM ----- (* MATRIX-INVERSION *)
1400 FOR I=0 TO N-1
1410 : S=0
1420 : FOR J=0 TO N-1
1430 :     S=S+AA(J,I)
1440 : NEXT J
1450 : CC=S/(I+1):PRINT" CC =" ;CC
1460 : FOR J=0 TO N-1
1470 :     FOR L=0 TO N-1
1480 :         IF J<L THEN HH(J,L)=AA(J,L):GOTO 1500
1490 :         HH(J,L)=AA(J,L)-CC
1500 :     NEXT L
1510 : NEXT J

```

```

1520 : IF I<>(N-2) THEN 1580
1530 : FOR J=0 TO N-1
1540 :   FOR L=0 TO N-1
1550 :     GG(J,L)=HH(J,L)
1560 :   NEXT L
1570 : NEXT J
1580 : FOR J=0 TO N-1
1590 :   FOR L=0 TO N-1
1600 :     S=0
1610 :     FOR LL=0 TO N-1
1620 :       S=S+A1(J,LL)*HH(LL,L)
1630 :     NEXT LL
1640 :     BB(J,L)=S
1650 :   NEXT L
1660 : NEXT J
1670 : FOR J=0 TO N-1
1680 :   FOR L=0 TO N-1
1690 :     AA(J,L)=BB(J,L)
1700 :   NEXT L
1710 : NEXT J
1720 : NEXT I
1730 : FOR I=0 TO N-1
1735 :   FM(1,I)=0
1740 :   FOR J=0 TO N-1
1750 :     GG(I,J)=GG(I,J)/CC
1760 :     FM(1,I)=FM(1,I)+GG(I,J)
1770 :   NEXT J
1775 : PRINT " FM( 1,":I:");":FM(1,I)
1780 : NEXT I
1800 : REM ----- (* ZENTRALE MOMENTE *)
1810 : FOR I=0 TO N-1
1820 :   FOR J=0 TO N-1
1830 :     IF J=I THEN GG(I,J)=GG(I,J)-1
1840 :   NEXT J
1850 : NEXT I
1860 : FOR NR=2 TO 4
1870 :   FOR I=0 TO N-1
1880 :     FM(NR,I)=0
1890 :     FOR J=0 TO N-1
1900 :       FM(NR,I)=FM(NR,I)+NR*FM(NR-1,J)*GG(I,J)
1910 :     NEXT J
1920 :   NEXT I
1930 : NEXT NR
1940 : FOR I=0 TO N-1
1950 :   KM(1,I)=FM(1,I)
1960 :   KM(2,I)=FM(2,I)+FM(1,I)
1970 :   KM(3,I)=FM(3,I)+3*FM(2,I)+FM(1,I)
1980 :   KM(4,I)=FM(4,I)+6*FM(3,I)+7*FM(2,I)+FM(1,I)
1990 :   ZM(1,I)=KM(1,I)
2000 :   ZM(2,I)=KM(2,I)-(KM(1,I))^2
2010 :   ZM(3,I)=KM(3,I)-3*KM(2,I)*KM(1,I)+2*(KM(1,I))^3
2020 :   ZM(4,I)=KM(4,I)-4*KM(3,I)*KM(1,I)+6*FM(2,I)*KM(1,I)^2-3*(KM(1,I))^4
2030 :   ZM(5,I)=SGR(ZM(2,I))
2040 :   ZM(6,I)=ZM(5,I)/ZM(1,I)

```

```

2050 : ZM(7,I)=ZM(3,I)/(ZM(5,I))^13
2060 : ZM(8,I)=ZM(4,I)/(ZM(2,I))^12-3
2070 NEXT I
2140 DF=0
2150 FOR I=0 TO N-1
2160 : DF=DF+B0(0,I)*ZM(1,I)
2170 NEXT I
2180 DF=DF+B0(0,N)*ZM(1,0)
2300 REM ----- (* ERGEBNISSE AUSDRUCKEN *)
2310 OPEN 4,4
2320 A$=CHR$(16):B$=CHR$(14):C$=CHR$(15)
2330 PRINT#4," *** SETS *** "
2340 PRINT#4
2360 PRINT#4
2370 PRINT#4," N :";N
2375 PRINT#4," K :";K
2380 PRINT#4
2385 PRINT#4," P :";P0;A$;"40";"P1 :";P1
2390 PRINT#4
2400 IF Y(ZL)=1 THEN PRINT#4," BASELINE":ELSE:PRINT#4," ANSTIEG :";Y(ZL)
2410 PRINT#4
2420 PRINT#4,"-----"
2430 PRINT#4,"          F          SA          VK          CS          EZ"
2440 PRINT#4,"-----"
2460 FOR I=0 TO N-1
2470 PRINT#4," :";I;A$;"05";"I";
2480 PRINT#4,A$;"08";INT(ZM(1,I)*100+0.5)/100;
2490 PRINT#4,A$;"19";INT(ZM(5,I)*100+0.5)/100;
2500 PRINT#4,A$;"30";INT(ZM(6,I)*100+0.5)/100;
2510 PRINT#4,A$;"41";INT(ZM(7,I)*100+0.5)/100;
2520 PRINT#4,A$;"52";INT(ZM(8,I)*100+0.5)/100
2530 NEXT I
2550 PRINT#4,"-----"
2600 PRINT#4," DF :";INT(DF*100+0.5)/100;
2610 PRINT#4,A$;"20";"% :";INT(DF*B0(0,N)*100000+0.5)/100000
2700 PRINT#4,"-----"
2710 PRINT#4,"          %          P"          "
2720 PRINT#4,"-----"
2740 FOR I=0 TO N-1
2750 PRINT#4," :";I;A$;"05";"I";
2770 PRINT#4,A$;"08";INT(ZM(1,I)*B0(0,N)*100000+0.5)/100000;
2800 PRINT#4,A$;"19";INT(B0(0,I)*100000+0.5)/100000
2810 NEXT I
2820 PRINT#4,"-----"
2850 FOR NR=1 TO 5:PRINT#4:NEXT NR
2870 CLOSE 4
2900 RETURN

```

READY.

PROGRAMM 3

```
100 PRINT" *** CUSCORE LOG-LIN *** "
110 PRINT
120 PRINT
140 INPUT" N : "N
150 INPUT" K : "K
160 P=1-EXP(-K)
210 DIM CN(300,N-1)
220 DIM AA(N,N)
230 DIM BB(N,N)
240 DIM CC(N,N)
250 DIM B0(N,N)
260 DIM KM(4,N)
270 DIM ZM(8,N)
300 DIM Y(11)
310 DIM C(300)
330 Y(1)=0.01:Y(2)=0.02:Y(3)=0.03
331 Y(4)=0.04:Y(5)=0.05:Y(6)=0.07
332 Y(7)=0.10:Y(8)=0.15:Y(9)=0.20
333 Y(10)=0.30:Y(11)=0.50
341 :
343 :
344 REM ***** (* HAUPTPROGRAMM *)
345 :
346 :
350 GOSUB 400
360 FOR ZL=1 TO 11
370 : GOSUB 1000
380 NEXT ZL
390 END
392 :
393 :
394 :
395 REM ***** (* UNTERPROGRAMME *)
396 :
397 :
398 :
400 REM ----- (* MATRIX P BESETZEN *)
430 P1=P
440 P2=1-P
490 FOR I=0 TO N-1
500 : FOR J=0 TO N
510 : : AA(I,J)=0
530 : : IF J=I-1 THEN AA(I,J)=P2
540 : : IF J=I+1 THEN AA(I,J)=P1
560 : NEXT J
570 NEXT I
600 AA(0,0)=P2
640 FOR J=0 TO N
650 : : AA(N,J)=AA(0,J)
660 NEXT J
700 REM ----- (* ZWEIERPOTENZEN VON P *)
```

```

750 FOR NR=1 TO 13
760 : FOR I=0 TO N
770 :   FOR J=0 TO N
780 :     S=0
790 :     FOR LL=0 TO N
800 :       S=S+AR(I,LL)*AR(LL,J)
810 :     NEXT LL
820 :     B0(I,J)=S
830 :   NEXT J
840 : NEXT I
850 : FOR I=0 TO N
860 :   FOR J=0 TO N
870 :     AR(I,J)=B0(I,J)
880 :   NEXT J
890 : NEXT I
900 NEXT NR
905 WT=B0(0,0)+B0(0,N)
910 :
920 OPEN 4,4
930 FOR I=0 TO N
935 : PRINT#4
940 : FOR J=0 TO N
950 :   SQ=INT(B0(I,J)*100000+0.5)/100000
960 :   PRINT#4,B0(I,J),
970 : NEXT J
980 NEXT I
985 FOR NR=1 TO 6:PRINT#4:NEXT NR
990 CLOSE 4
999 RETURN
1000 REM ----- (* MATRIX AR BESETZEN *)
1050 SN=1
1060 W1=SN*Y0ZL)
1070 W2=M*EXP(W1)
1080 P1=1-EXP(-W2)
1090 P2=1-P1
1120 FOR I=0 TO N-1
1130 : FOR J=0 TO N
1140 :   AR(I,J)=0
1150 :   IF J=I-1 THEN AR(I,J)=P2
1170 :   IF J=I+1 THEN AR(I,J)=P1
1180 : NEXT J
1190 NEXT I
1195 AR(0,0)=P2
1200 FOR J=0 TO N-1
1210 : AR(N,J)=0
1220 NEXT J
1230 AR(N,N)=1
1240 FOR I=0 TO N-1
1250 : CM(SN,I)=AR(I,N)
1260 : KM(1,I)=AR(I,N)
1270 : KM(2,I)=AR(I,N)
1280 : KM(3,I)=AR(I,N)
1290 : KM(4,I)=AR(I,N)

```

```

1300 NEXT I
1400 REM ----- (* MATRIX BB BESETZEN *)
1410 SN=SN+1:PRINT SN
1420 W1=SN*Y(ZL)
1430 W2=K*EXP(W1)
1440 P1=1-EXP(-W2)
1450 P2=1-P1
1460 FOR I=0 TO N-1
1470 : FOR J=0 TO N
1480 :   BB(I,J)=0
1495 :   IF J=I-1 THEN BB(I,J)=P2
1500 :   IF J=I+1 THEN BB(I,J)=P1
1510 : NEXT J
1520 NEXT I
1525 BB(0,0)=P2
1530 FOR J=0 TO N-1
1540 : BB(N,J)=0
1550 NEXT J
1560 BB(N,N)=1
1600 REM ----- (* MATRIZEN-MULTIPLIKATION *)
1610 FOR I=0 TO N
1620 : FOR J=0 TO N
1630 :   S=0
1640 :   FOR LL=0 TO N
1650 :     S=S+BB(I,LL)*AA(LL,J)
1660 :   NEXT LL
1670 :   CC(I,J)=S
1680 : NEXT J
1690 NEXT I
1720 FOR I=0 TO N-1
1730 : CW(SN,I)=CC(I,N)
1740 : DW=CC(I,N)-AA(I,N)
1750 : KM(1,I)=KM(1,I)+DW*SN
1760 : KM(2,I)=KM(2,I)+DW*SN+2
1770 : KM(3,I)=KM(3,I)+DW*SN+3
1780 : KM(4,I)=KM(4,I)+DW*SN+4
1790 NEXT I
1800 FOR I=0 TO N
1810 : FOR J=0 TO N
1820 :   AA(I,J)=CC(I,J)
1830 : NEXT J
1840 NEXT I
1850 IF AA(0,N)<0.99999 THEN 1400
1900 REM ----- (* ZENTRALE MOMENTE *)
1930 FOR I=0 TO N-1
1940 : ZM(1,I)=KM(1,I)
1950 : ZM(2,I)=KM(2,I)-(KM(1,I))^2
1960 : ZM(3,I)=KM(3,I)-3*KM(2,I)*KM(1,I)+2*(KM(1,I))^3
1970 : ZM(4,I)=KM(4,I)-4*KM(3,I)*KM(1,I)+6*KM(2,I)*KM(1,I)^2-3*(KM(1,I))^4
1980 : ZM(5,I)=SQR(ZM(2,I))
1990 : ZM(6,I)=ZM(5,I)/ZM(1,I)
2000 : ZM(7,I)=ZM(3,I)/(ZM(5,I)^3)
2010 : ZM(8,I)=ZM(4,I)/(ZM(2,I)^2-3

```

```

0070 NEXT I
0100 DF=0
0110 FOR I=0 TO N-1
0120 : DF=DF+B0(0,I)*ZM(1,I)
0130 NEXT I
0140 DF=DF+B0(0,N)*ZM(1,0)
0180 FOR NR=1 TO SN
0190 : C(NR)=0
0200 : FOR I=1 TO N-1
0210 : : C(NR)=C(NR)+CW(NR,I)*B0(0,I)
0220 : NEXT I
0230 : C(NR)=(C(NR)+CW(NR,0))*XT
0240 NEXT NR
0300 REM ----- (* ERGEBNISSE AUSDRUCKEN *)
0310 OPEN 4,4
0320 A#=CHR$(16):B#=CHR$(14):C#=CHR$(15)
0330 PRINT#4," *** CUSCORE *** >>>>>>>>>>>>>>> (* LOG-LINEAR *)"
0340 PRINT#4
0350 PRINT#4
0360 PRINT#4," RRL :",INT(1/B0(0,N)+0.5)
0380 PRINT#4," N :",N,A#;"49"," P ":"P
0390 PRINT#4," K :",K,A#;"49"," F1 ":"F1
0400 PRINT#4
0410 PRINT#4," ANSTIEG :",Y(ZL)
0500 PRINT#4
0510 PRINT#4," DF :",INT(DF+100+0.5)/100)
0520 PRINT#4,A#;"20","% ":"INT(DF/ZM(1,0)*100000+0.5)/100000)
0525 PRINT#4,A#;"40","SN ":"SN
0600 PRINT#4,"-----
0610 PRINT#4," F Z SA VK CS EZ"
0620 PRINT#4,"-----
0630 FOR I=0 TO N-1
0640 PRINT#4," :I:A#;"05","I")
0650 PRINT#4,A#;"08":INT(ZM(1,I)*100+0.5)/100)
0660 PRINT#4,A#;"17":INT(ZM(1,I)*B0(0,N)*100000+0.5)/100000)
0670 PRINT#4,A#;"26":INT(ZM(5,I)*100+0.5)/100)
0680 PRINT#4,A#;"35":INT(ZM(6,I)*100+0.5)/100)
0690 PRINT#4,A#;"44":INT(ZM(7,I)*100+0.5)/100)
0700 PRINT#4,A#;"53":INT(ZM(8,I)*100+0.5)/100)
0720 NEXT I
0750 PRINT#4,"-----
0790 PRINT#4
0800 FOR NR=1 TO SN
0810 : PRINT#4,A#;"04":NR)
0820 : PRINT#4,A#;"13":INT((CN(NR,0)-CN(NR-1,0))*100000+0.5)/100000)
0830 : PRINT#4,A#;"26":INT(CW(NR,0)*100000+0.5)/100000)
0840 : PRINT#4,A#;"39":INT((C(NR)-C(NR-1,0))*100000+0.5)/100000)
0850 : PRINT#4,A#;"52":INT(C(NR)*100000+0.5)/100000)
0860 NEXT NR
0865 PRINT#4
0870 PRINT#4,"-----
0880 FOR NR=1 TO 5 PRINT#4:NEXT NR
0890 CLOSE 4
0900 RETURN

```

PROGRAMM 4

```
100 PRINT " *** SETS LOG-LIN *** "
110 PRINT
120 PRINT
140 INPUT " N : " ; N
150 INPUT " K : " ; K
160 P=1-EXP(-K)
210 DIM CM(300,N-1)
220 DIM AA(N,N)
230 DIM BB(N,N)
240 DIM CC(N,N)
250 DIM BB(N,N)
260 DIM KM(4,N)
270 DIM ZM(8,N)
300 DIM Y(11)
310 DIM C(300)
330 Y(1)=0.01:Y(2)=0.02:Y(3)=0.03
331 Y(4)=0.04:Y(5)=0.05:Y(6)=0.07
332 Y(7)=0.10:Y(8)=0.15:Y(9)=0.20
333 Y(10)=0.30:Y(11)=0.50
341 :
342 :
344 REM ***** (* HAUPTPROGRAMM *)
345 :
346 :
350 GOSUB 400
360 FOR ZL=1 TO 11
370 : GOSUB 1000
380 NEXT ZL
390 END
392 :
393 :
394 :
395 REM ***** (* INTERPROGRAMME *)
396 :
397 :
398 :
400 REM ----- (* MATRIX P BESETZEN *)
420 P1=P
440 P2=1-P
450 FOR I=0 TO N-1
500 : FOR J=0 TO N
510 : AA(I,J)=0
530 : IF J=0 THEN AA(I,J)=P2
540 : IF J=I+1 THEN AA(I,J)=P1
550 : NEXT J
570 NEXT I
640 FOR J=0 TO N
650 : AA(N,J)=AA(0,J)
660 NEXT J
700 REM ----- (* ZWEIERPOTENZEN VON P *)
750 FOR NR=1 TO 13
```

```
760 : FOR I=0 TO N
770 :   FOR J=0 TO N
780 :     S=0
790 :     FOR LL=0 TO N
800 :       S=S+AA(I,LL)*AA(LL,J)
810 :     NEXT LL
820 :     BB(I,J)=S
830 :   NEXT J
840 : NEXT I
850 : FOR I=0 TO N
860 :   FOR J=0 TO N
870 :     AA(I,J)=BB(I,J)
880 :   NEXT J
890 : NEXT I
900 NEXT NR
905 XT=BB(0,0)+BB(0,N)
910 :
920 OPEN 4:4
930 FOR I=0 TO N
935 : PRINT#4
940 :   FOR J=0 TO N
950 :     S0=INT(BB(I,J)*100000+0.5)/100000
960 :     PRINT#4,B0(I,J);
970 :   NEXT J
980 NEXT I
985 FOR NR=1 TO 6:PRINT#4:NEXT NR
990 CLOSE 4
999 RETURN
1000 REM ----- (* MATRIX AA BESETZEN *)
1050 SN=1
1060 W1=SN*Y(ZL)
1070 W2=X*EXP(W1)
1090 P1=1-EXP(-W2)
1100 P2=1-P1
1120 FOR I=0 TO N-1
1130 :   FOR J=0 TO N
1140 :     AA(I,J)=0
1160 :     IF J=0 THEN AA(I,J)=P2
1170 :     IF J=I+1 THEN AA(I,J)=P1
1180 :   NEXT J
1190 NEXT I
1200 FOR J=0 TO N-1
1210 :   AA(N,J)=0
1220 NEXT J
1230 AA(N,N)=1
1240 FOR I=0 TO N-1
1250 :   CM(SN,I)=AA(I,N)
1260 :   KM(1,I)=AA(I,N)
1270 :   KM(2,I)=AA(I,N)
1280 :   KM(3,I)=AA(I,N)
1290 :   KM(4,I)=AA(I,N)
1300 NEXT I
1400 REM ----- (* MATRIX BB BESETZEN *)
1410 SN=SN+1:PRINT SN
```

```

1420 W1=SN*Y(ZL)
1430 W2=K*EXP(W1)
1440 P1=1-EXP(-W2)
1450 P2=1-P1
1460 FOR I=0 TO N-1
1470 : FOR J=0 TO N
1480 :   BB(I,J)=0
1495 :   IF J=0 THEN BB(I,J)=P2
1500 :   IF J=I+1 THEN BB(I,J)=P1
1510 : NEXT J
1520 NEXT I
1530 FOR J=0 TO N-1
1540 : BB(N,J)=0
1550 NEXT J
1560 BB(N,N)=1
1600 REM ----- (* MATRIZEN-MULTIPLIKATION *)
1610 FOR I=0 TO N
1620 : FOR J=0 TO N
1630 :   S=0
1640 :   FOR LL=0 TO N
1650 :     S=S+BB(I,LL)*AA(LL,J)
1660 :   NEXT LL
1670 :   CC(I,J)=S
1680 : NEXT J
1690 NEXT I
1720 FOR I=0 TO N-1
1730 : CW(SN,I)=CC(I,N)
1740 : DW=CC(I,N)-AA(I,N)
1750 : KM(1,I)=KM(1,I)+DW*SN
1760 : KM(2,I)=KM(2,I)+DW*SN+2
1770 : KM(3,I)=KM(3,I)+DW*SN+3
1780 : KM(4,I)=KM(4,I)+DW*SN+4
1790 NEXT I
1800 FOR I=0 TO N
1810 : FOR J=0 TO N
1820 :   AA(I,J)=CC(I,J)
1830 : NEXT J
1840 NEXT I
1850 IF AA(0,N)<0.99999 THEN 1400
1900 REM ----- (* ZENTRALE MOMENTE *)
1910 FOR I=0 TO N-1
1920 : ZM(1,I)=KM(1,I)
1930 : ZM(2,I)=KM(2,I)-(KM(1,I))^2
1940 : ZM(3,I)=KM(3,I)-3*KM(2,I)*KM(1,I)+2*(KM(1,I))^3
1950 : ZM(4,I)=KM(4,I)-4*KM(3,I)*KM(1,I)+6*KM(2,I)*KM(1,I)^2-3*(KM(1,I))^4
1960 : ZM(5,I)=SQRT(ZM(2,I))
1970 : ZM(6,I)=ZM(5,I)/ZM(1,I)
1980 : ZM(7,I)=ZM(3,I)/(ZM(5,I))^3
1990 : ZM(8,I)=ZM(4,I)/(ZM(2,I))^2-3
2000 NEXT I
2100 DF=0
2110 FOR I=0 TO N-1
2120 : DF=DF+B0*(0,I)*ZM(1,I)
2130 NEXT I

```

READY.

Lebenslauf

Ich, Christian Wolter, wurde am 13.2.1959 in Fürth als Sohn von Annelore und Alfred Wolter geboren.

Von 1965 bis 1970 besuchte ich die Volksschule in Königsbrunn, seit 1970 den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums Königsbrunn. Dort erwarb ich am 27.6.1979 die Allgemeine Hochschulreife.

Vom 2.7.1979 bis zum 15.10.1979 leistete ich einen Teil meines Grundwehrdienstes ab. Auf Antrag wurde ich ab Wintersemester 1979/80 für mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München freigestellt. Die Ärztliche Prüfung bestand ich am 28.4.1986 in München.

Seit September 1986 leiste ich meinen restlichen Grundwehrdienst als Stabsarzt ab.

Im Januar 1987 bestand ich den ersten Teil der "Foreign Medical Graduate Examination In The Medical Sciences" (FMGEMS).

Derzeit bilde ich mich neben meinem Wehrdienst als Fernstudent der Universität Hagen in Informatik und Statistik weiter.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80